

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert LAPLANE

Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Marseille le 27 juin 1907

**Les hémorragies intestinales
de la fièvre typhoïde**
PATHOGÉNIE - RÔLE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

*Travail du Laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses
Hôpital Claude-Bernard — Professeur : M. A. Lemierre*

Président : M. ANDRÉ LEMIERRE, Professeur

CAHORS

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE A. COUESLANT

(Personnel intéressé)

1936

one

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Robert LAPLANE

Interne des Hôpitaux de Paris
Né à Marseille le 27 juin 1907

Les hémorragies intestinales
de la fièvre typhoïde
PATHOGÉNIE - RÔLE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Travail du Laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses
Hôpital Claude-Bernard — Professeur : M. A. Lemierre

Président : M. ANDRÉ LEMIERRE, Professeur

CAHORS
IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE A. COUESLANT
(Personnel intéressé)

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARCEL LABBÉ.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD Henri. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON Justin. Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CATHALA.... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GASTINEL.... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN.... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN... Anatomie pathologique.
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME.... Obstétrique.
 LANTUÉJOL. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN.... Pathologie médicale.
 OBERLING.... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RICHET..... Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE.... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER.... Pathologie expérimentale.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH.... Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE.... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET.... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE... Parasitologie.



IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	}	BASSET.....	}
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER....	
CHABROL		HEITZ-BOYER .	
CHIRAY		MOURE.....	
DONZELOT.....		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN.....		VELIER.....	
PASTEUR-VALLÉRY- RADOT			
SÉZARY			
	Clinique médicale.		Clinique chirurgicale

MM.	
ECALLE	}
GUÉNIOT.....	
LE LORIER....	
LÉVY-SOLAL...	
METZGER.....	
	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Education physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE,

A MES FRÈRES,

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ LEMIERRE,

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses,

*En hommage de ma reconnaissance et de
mon attachement.*

A MON MAÎTRE,

MONSIEUR LE DOCTEUR J. REILLY,

Le mérite de ce travail lui est dû.

A MON MAÎTRE,

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAPORTE,

Médecin des Hôpitaux,

en témoignage de mon affection.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. IMBERT,

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. CORNIL,

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Stage : M. le Docteur L. RAMOND.

Externat :

1928 M. le Docteur PISSAVY, *in memoriam*.

1928 M. le Docteur TOUPET.

1929 M. le Docteur DARRÉ.

1930 M. le Docteur PAGNIEZ.

Internat :

1931 M. le Docteur LEVANT.

1932 M. le Docteur GARCIN.

1932 M. le Docteur BOIDIN.

1932-33 M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.

1933-34 M. le Professeur Agrégé J. CATHALA.

1934-35 M. le Docteur PAGNIEZ.

1935 M. le Docteur DARRÉ.

1933 et 1935-36 M. le Professeur LEMIERRE.

A mon Maître, M. le Professeur NOBÉCOURT,

A Mes Maîtres :

MM. les Docteurs BRUGEAS, SÉBILEAU, BLONDEL, ALBOT, GARNIER, DECOURT, LAPORTE, BERGOUIGNAN, PLICHET,

A mes amis,

Introduction

Si l'étude clinique des hémorragies intestinales de la Fièvre Typhoïde a été faite complètement et depuis longtemps, leur pathogénie demeure à l'heure actuelle encore pleine d'incertitude. Il est frappant de constater combien peu de recherches a suscité de ce point de vue une complication pourtant si particulière au processus typhique. Car, en dehors de quelques rares publications récentes, on accepte et on reproduit communément des conceptions pathogéniques contemporaines des premiers travaux faits sur la maladie.

Nous avons pensé pouvoir apporter quelque éclaircissement à ce problème pathogénique en l'abordant du point de vue expérimental.

Nous avons conduit cette expérimentation dans le laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses de M. le Professeur A. LEMIERRE dont nous avons l'honneur d'être l'interne. Notre Maître M. le D^r REILLY, qui nous avait donné l'idée de ce travail, nous a prêté l'appui d'une direction constante. C'est l'expression de sa pensée que nous avons essayé de traduire ici ; nous espérons ne pas l'avoir trop déformée.



Nous suivrons dans notre exposé le plan suivant :

1° *Une première partie sera consacrée à l'étude historique et critique des théories par lesquelles on a voulu jusqu'à maintenant expliquer le mécanisme des hémorragies intestinales typhiques.*

2° *Dans une deuxième partie, nous étudierons à l'aide des données classiques et de nos documents personnels, les lésions macroscopiques et histologiques de l'appareil digestif dans la dothiéntérie ; cette étude anatomique nous permettra de mettre en évidence l'importance des lésions vasculaires.*

3° *Abordant dans une troisième partie notre étude expérimentale, nous relaterons les recherches que nous avons faites en utilisant successivement :*

— *l'inoculation de bacilles typhiques et paratyphiques vivants dans les ganglions mésentériques ;*

— *l'injection d'endotoxine typhique ou paratyphique par voie intra-cardiaque ou sous-cutanée ;*

— *l'inoculation intra-ganglionnaire de bacilles tués ;*

— *l'injection des mêmes endotoxines au niveau du sympathique abdominal.*

Nous verrons ainsi qu'il est aisé par ces techniques de reproduire constamment les hémorragies et les lésions typhiques et d'affirmer leur origine toxique ; une étude histologique s'appuyant sur une longue série d'exams nous permettra d'individualiser les différents aspects de l'endothéliite typhique ; enfin, après avoir mis en évidence le neurotropisme de l'endotoxine typhique, nous pourrons faire de l'endothéliite le témoin de l'altération sympathique.

4° *Dans une quatrième partie, nous nous demanderons si les hémorragies et les lésions des plaques de Peyer*

sont vraiment spécifiques du processus typhique; et nous verrons qu'on les reproduit avec leurs caractères typiques par inoculation péri-splanchnique de toxiques divers et même par des irritations purement physiques.

5° *Il nous sera alors possible dans une dernière partie de reprendre la pathogénie des hémorragies intestinales typhiques — de mettre en lumière l'importance pathogénique des altérations vasculaires à type d'endothéliite et le rôle joué par une atteinte du système neuro-végétatif dans la constitution de celles-ci — de concevoir enfin qu'un tel mécanisme dépasse de beaucoup le cadre de la fièvre typhoïde et intervienne dans l'apparition des hémorragies gastro-intestinales en général.*

PREMIÈRE PARTIE

Exposé historique et critique des travaux antérieurs

C'est LOUIS, en 1829, qui a su isoler des syndromes morbides avec lesquels elles étaient jusque-là confondues, et grouper sous le chef d'une maladie spécifique les différentes manifestations de la fièvre typhoïde. C'est à lui qu'il faut remonter pour trouver exposée la théorie classique sur le mécanisme des hémorragies intestinales typhiques. Précoces, c'est-à-dire apparaissant dans le cours du 1^{er} septenaire, elles témoigneraient d'un processus congestif. Plus fréquemment tardives, à la fin du 2^e ou au 3^e septenaire, elles seraient dues à l'ulcération d'une artère importante qui, atteinte par la nécrose d'une plaque de Peyer, se romprait au moment de la chute d'une escarre.

Telle est, vieille d'un siècle, l'interprétation qui, fréquemment reprise dans la suite, reste encore de nos jours la plus communément admise.

Sans aller plus loin dans l'étude du mécanisme intime de ces hémorragies, LOUIS note pourtant le rôle possible d'une tare sanguine antérieure et dit à propos de certains malades : « Ils avaient éprouvé des épistaxis qui « avaient été considérables chez l'un d'eux, ce qui indique que une disposition individuelle plus ou moins marquée à l'hémorragie. »

Quelques années plus tard, en 1834, CHOMEL se demande si le processus ulcératif est capable d'expliquer toutes les hémorragies intestinales de la période d'état :

« Souvent, dit-il, l'examen de l'intestin montre, non pas
« une ulcération des plaques de Peyer, mais une infiltra-
« tion sanguine segmentaire de la muqueuse intestinale
« qui semble donc réaliser la condition anatomique
« essentielle. »

Il soulève d'une façon déjà précise l'hypothèse d'une altération du sang ; chez 30 malades atteints d'hémorragies intestinales, 4 avaient « un sang diffus et cailloté » ; chez les 26 autres le caillot n'avait pas les caractères que l'on constate dans les phlegmasies aiguës.

De même, BOUILLAUD (1826) observe que dans la 2^e période de la fièvre typhoïde, « le caillot du sang est « constamment plus mou qu'à l'état normal ».

Pour ANDRAL (1839), les hémorragies intestinales ne semblent liées à aucune lésion spéciale de la muqueuse intestinale ; l'autopsie ne montre que de la rougeur et des ecchymoses, et en tous cas la cause de l'hémorragie ne peut être trouvée dans l'ouverture de quelque gros vaisseau. Il cite en exemple le cas d'un typhique mort au 30^e jour par hémorragie intestinale, dont l'intestin à l'autopsie ne présentait qu'une forte coloration due à l'imbibition sanguine (Clinique Médicale, obs. 39^e).

TROUSSEAU trouve parfois à l'autopsie de ses typhiques les vaisseaux mésentériques mis à nu dans le fond d'une ulcération ; mais le plus souvent le sang paraît « exhalé par la muqueuse ». Et il ajoute à propos des formes hémorragiques que la cause prochaine de l'hémorragie intestinale doit être trouvée dans l'altération du sang « qui se trouve dans cet état qu'on a appelé état de dissolution ».

L'Etude Histologique des lésions typhiques ne devait pas apporter un éclaircissement important à la question des hémorragies intestinales : la plupart des auteurs continuèrent en effet à reproduire les théories des classiques en se contentant de noter leur insuffisance.

SIREDEY dans sa thèse inaugurale, étudiant l'anatomie microscopique de la fièvre typhoïde, insiste sur l'importance des lésions vasculaires, mais s'il leur fait jouer un rôle dans la nécrose des plaques de Peyer il

ne soulève même pas le problème des hémorragies intestinales.

Même constatation pour les lésions gastriques étudiées par CHAUFFARD dans sa thèse (1882) ; frappé lui aussi par la profonde altération des vaisseaux, il n'établit pourtant pas de lien entre elle et les hémorragies gastriques qu'il étudie.

Pourtant RAYMOND (1885) se refuse à faire siennes les théories admises ; constatant que l'hémorragie intestinale est une hémorragie en nappe, il essaye d'en éclairer le mécanisme par des constatations histologiques : il se base pour cela sur l'observation d'un malade atteint d'une fièvre typhoïde avec hémorragies intestinales ; au 40^e jour, apparut une escarre sacrée avec hémorragies en nappe qui entraînèrent la mort. L'examen histologique des parois de l'escarre mit en évidence une énorme dilatation des capillaires superficiels — un certain degré de dégénérescence de la paroi des artérioles du derme — mais surtout une infiltration diapédétique considérable formant de véritables bourgeons charnus péri-vasculaires.

Par analogie — mais cependant sans vérification histologique — RAYMOND admet que les hémorragies intestinales — qui sont également des hémorragies en nappe — ont le mécanisme suivant : les vaisseaux altérés par le processus typhique permettent une diapédèse abondante ; leur paroi ainsi fragilisée par cette sorte de pénétration, noyée d'autre part dans un tissu embryonnaire, est susceptible de se rompre sous l'influence des moindres causes.

Les suggestions de RAYMOND devaient être reproduites dans la suite par la plupart des auteurs ; cependant aucun travail nouveau ne vint apporter une justification à une théorie qui, pour intéressante qu'elle fût, s'appuyait sur une analogie des plus discutables.

C'est ainsi que dans son article du *Dictionnaire De-chambre* consacré à la fièvre typhoïde LEMOINE distingue les hémorragies précoces de nature congestive et les hémorragies tardives liées avant tout à la chute des escarres et favorisées par la dégénérescence granulo-graisseuse des artérioles de l'intestin.

CHANTEMESSE lui-même ne fait guère d'apport personnel à la question des hémorragies intestinales ; ayant repris pourtant de très près l'étude histologique de l'intestin typhique, s'il insiste sur l'importance d'un processus d'endartérite et d'endophlébite oblitérantes c'est pour lui attribuer un rôle protecteur : sans lui les hémorragies seraient beaucoup plus fréquentes au moment de la chute des escarres.

Mais dès ce moment-là se fait jour la distinction entre les hémorragies intestinales isolées et les hémorragies intestinales accompagnant les formes hémorragiques. C'est ainsi que BROUARDEL et THOINOT dans leur article du *Traité de Médecine et de Thérapeutique* opposent les hémorragies *mécaniques secondaires à une ulcération* et les hémorragies *dyscrasiques* symptomatiques d'une diathèse hémorragique ; ils font remarquer à ce sujet la remarquable tendance du virus typhique à léser les petits vaisseaux, et se demandent si ce n'est pas dans cette atteinte encore mal connue des capillaires qu'il faut chercher l'explication de cette diathèse hémorragique. HAYEM et POPOFF avaient d'ailleurs bien montré le rôle joué par l'altération des artères dans les hémorragies musculaires des typhiques.

MILLIARDET, en 1900 dans sa thèse, se demande à propos des oblitérations des artères viscérales chez les typhiques si un processus embolique n'est pas responsable de certaines hémorragies intestinales tardives ; mais ce n'est là qu'une hypothèse sans appui clinique ou anatomique.

Beaucoup plus intéressant bien qu'il déborde un peu le cadre de notre sujet est le travail de A. ROBIN, N. FIESSINGER et M.-P. WEIL consacré au syndrome hémorragique de la fièvre typhoïde ; ils individualisent un syndrome hémorragique tardif entièrement différent des syndromes précoces d'évolution habituellement favorable ; sa cause résiderait pour ces auteurs dans une altération humorale du milieu sanguin se traduisant par un abaissement de la densité du sang, une sédimentation des globules rouges ; une perte très marquée des substances organiques au cours de la fièvre typhoïde serait responsable de cette altération.

Cette conception a été reprise et développée par POISVERT dans sa thèse (1915).

Mais il nous faut arriver à 1927 pour que le mécanisme physio-pathologique des hémorragies intestinales typhiques soit rénové d'une façon vraiment originale. Nous voulons parler des travaux de MM. P.-E. WEIL et R. LÉVY, qui ont été le point de départ de toutes les recherches élaborées depuis lors.

N'admettant pas comme le voudraient les théories classiques que les hémorragies soient liées à un processus purement local, ils invoquent l'influence qui leur paraît primordiale d'un facteur humoral. Pour eux en effet les entérorragies typhiques sont en réalité la manifestation d'un *syndrome hémogénique* ; elles traduisent donc un processus général que le siège particulier des lésions typhiques contribue seulement à localiser au niveau de l'intestin.

Dans la plupart des cas étudiés par ces auteurs, cette hémogénie préexistait à l'infection éberthienne, réalisant une diathèse constitutionnelle patente ou latente. Elle était alors retrouvée soit par l'interrogatoire sous la forme de gingivorragies, d'ecchymoses faciles, de règles prolongées, soit par des anomalies sanguines : temps de saignement prolongé, irrétractilité du caillot, diminution des plaquettes, parfois même signe du lacet.

Et ils notent à ce propos que les typhiques qui ont eu des épistaxis très abondantes feront plus volontiers dans la suite des hémorragies intestinales.

Dans un autre groupe de faits la fièvre typhoïde crée de toutes pièces un syndrome hémogénique passager sur un terrain jusque-là indemne : c'est parfois une hémogénie caractérisée ; dans d'autres cas une hémophilohémogénie ; mais fréquemment il s'agit de syndromes très atténués ou incomplets et les auteurs reconnaissent que « assez souvent, l'hémogénie acquise est très fruste, « réduite à ses seuls stigmates hématologiques, souvent « même dissociés et ne se révèle cliniquement par aucune manifestation hémorragique ».

Aussi MM. P.-E. WEIL et R. LÉVY pensent-ils qu'il faut

faire jouer également un rôle important aux phénomènes de méioprerie capillaire locale qui existent, d'une façon constante, dans tous les syndromes hémogéniques.

L'année suivante CATSARAS publie un document anatomo-clinique du plus haut intérêt : c'est l'observation d'un typhique mort au deuxième mois à la suite d'une hémorragie gastro-intestinale massive. L'examen anatomique de l'intestin montrait en l'absence de toute ulcération une hypérémie diffuse de la muqueuse ; mais l'examen histologique mettait manifestement en évidence une *dégénérescence granulo-graisseuse de la paroi des capillaires*.

Ces constatations indiquaient nettement que certaines au moins des hémorragies intestinales typhiques peuvent être mises sur le compte d'une lésion locale : la dégénérescence des capillaires de la paroi intestinale.

Depuis lors, les recherches ont surtout porté, à la suite des travaux de MM. P.-E. WEIL et R. LÉVY, sur les relations entre les hémorragies intestinales et les troubles de la crase sanguine.

Mlle C.-M. LAUR, étudiant l'évolution des plaquettes dans la fièvre typhoïde, trouve une thrombopénie habituelle mais légère et ne pense pas qu'il y ait un lien entre la thrombopénie et l'apparition des hémorragies intestinales.

MM. AUDIBERT et RAYBAUD à propos de 10 cas de fièvre typhoïde avec hémorragies discutent le rôle respectif des différents éléments de l'hémogénie dans leur apparition : les plaquettes ne leur semblent pas avoir une grande importance étant donné l'absence habituelle de concordance entre la thrombopénie et les hémorragies. Le temps de saignement est allongé mais pas beaucoup plus dans les formes hémorragiques que dans les autres. La durée de la coagulation ne leur paraît pas avoir de valeur ; elle se fait toujours selon le mode plasmatique avec irrétractilité dans les formes avec hémorragies mais elle peut être aussi troublée dans les formes sans hémorragie ; on peut même voir de l'irrétractilité du caillot après transfusion. Par contre la fragilité capillaire mise en évidence par le signe du lacet ne manque jamais dans

les formes avec hémorragies et manque toujours dans les formes sans hémorragies. Aussi, pensent-ils que si tous les éléments de l'hémogénie entrent en jeu « seule la fragilité capillaire en est l'élément constant qui en conditionne l'apparition et en régit la gravité ».

Sur la cause de cette fragilité capillaire, AUDIBERT et RAYBAUD invoquent à titre d'hypothèse une insuffisance hormonale : ils rappellent que pour KROGT le tonus capillaire est sous la dépendance d'une hormone d'origine hypophysaire; mais ils admettent plus volontiers avec M. P.-E. WEIL le rôle du foie et de la rate et signalent à ce propos que pour WOLF le foie règle la production et la prolifération des capillaires.

MIKULOWSKI dans diverses publications confirme les recherches de MM. P.-E. WEIL et R. LÉVY, et se refuse à séparer sur le terrain pathogénique les hémorragies intestinales isolées des autres manifestations hémorragiques. Mais il s'efforce surtout de mettre en évidence les stigmates d'hémogénie dans les hémorragies intestinales précoces. L'auteur relate à ce sujet trois observations de fièvre typhoïde dans lesquelles les hémorragies intestinales se sont accompagnées d'un syndrome hémogénique plus ou moins complet ayant régressé parallèlement à elles. En conclusion, MIKULOWSKI admet que les altérations de la crase sanguine vraisemblablement en relation avec une atteinte hépatique agissent parallèlement aux désordres anatomiques locaux, capillaires en particulier, pour provoquer les hémorragies intestinales.

LIVERANI, ayant étudié 22 cas de fièvre typhoïde, constate habituellement une diminution du fibrinogène du sang. Il établit un rapport intime entre les phénomènes hémorragiques et le taux de la fibrine et conclut de ses recherches qu'il est possible aux cours de la fièvre typhoïde de prévoir l'apparition de l'épisode hémorragique.

BONANNO, dans 29 cas de fièvre typhoïde, a observé d'une façon constante une diminution des plaquettes ; dans 9 cas il y avait allongement du temps de saignement ; dans 9 cas allongement du temps de coagulation. Par contre le signe du lacet et l'irrtractilité du caillot

ne furent observés que dans deux cas. Sur ces 29 malades, 5 eurent des hémorragies, 8 autres des épistaxis. Selon BONANNO la fièvre typhoïde détermine donc des modifications hématologiques de degré et de type variables ; elles jouent un rôle favorisant dans l'apparition des hémorragies ; celles-ci doivent pourtant être mises en relation surtout avec les altérations anatomiques locales causées par la maladie.

GIAUNI, sur une statistique de 67 malades, a observé dans 14 cas des manifestations hémorragiques, intestinales ou non. Sur ces 14 malades, 2 présentaient une diathèse hémogénique ancienne dont les stigmates se sont accentués au cours de la fièvre typhoïde. Les 12 autres, indemnes jusque-là, ont vu leurs hémorragies coïncider avec l'apparition d'un état dyscrasique : diminution des plaquettes dans tous les cas ; allongement du temps de saignement dans 7 cas ; allongement du temps de coagulation dans 4 cas ; irrétractilité du caillot dans 2 cas ; signe du lacet positif dans 5 cas. Il conclut donc que les hémorragies typhiques quel que soit leur siège sont en rapport avec un trouble de la crase sanguine.

Telle est, brièvement retracée, l'évolution des idées sur les hémorragies intestinales typhiques.

Il semble qu'on peut schématiquement les regrouper selon trois conceptions pathogéniques principales :

I. — Les hémorragies intestinales sont d'origine ulcéreuse ou congestive

Mises à part les hémorragies qui accompagnent les formes hémorragiques de la maladie, on doit distinguer :

1° Des *hémorragies tardives* survenant au cours du troisième septenaire et plus particulièrement entre le 17^e et le 21^e jour. Directement liées à l'extension du processus ulcératif, elles sont dues à la rupture d'un vaisseau artériel en général de gros calibre mis à nu par la chute d'une escarre de la muqueuse.

2° Des *hémorragies précoces* survenant au cours du premier ou du second septenaire ; un processus congestif en est responsable.

II. — Les hémorragies intestinales sont d'origine dyscrasique

Cette interprétation, déjà pressentie à titre d'hypothèse par LOUIS, CHOMEL, BOUILLAUD et TROUSSEAU, a été en réalité formulée pour la première fois d'une façon nette par MM. P.-E. WEIL et R. LÉVY. Les hémorragies intestinales typhiques doivent entrer dans le cadre de l'hémogénie. Parfois cette hémogénie existait déjà et la fièvre typhoïde n'a servi qu'à l'exalter ; parfois il n'existait auparavant aucune tare sanguine et le syndrome hémogénique a été entièrement créé par la fièvre typhoïde.

Entre les fièvres typhoïdes hémorragiques avec manifestations multiples et les fièvres typhoïdes accompagnées d'hémorragies intestinales isolées il n'y a donc qu'une différence de degré : l'extériorisation d'un syndrome hémogénique fruste peut se faire seulement au niveau de l'intestin là où le développement des lésions typhiques crée une zone de moindre résistance. En d'autres termes, la lésion locale ne joue qu'un rôle favorisant, donc de second plan ; le rôle essentiel appartient à un trouble d'ordre général.

III. — Les hémorragies intestinales sont liées à une dégénérescence des capillaires

Ce sont bien des altérations vasculaires locales qui sont responsables des hémorragies intestinales ; mais il ne s'agit pas de lésions macroscopiques affectant un vaisseau important : c'est dans une atteinte des capillaires qu'il faut chercher leur explication. Soupçonnée déjà par RAYMOND, invoquée ensuite par de nombreux auteurs, cette interprétation n'est guère en réalité qu'une *hypothèse* ; seul CATSARAS lui a apporté la confirmation anatomique d'une observation isolée.

Les théories que nous venons de résumer ne sont pas sans soulever des objections ; nous voudrions tenter maintenant l'exposé des critiques que l'on peut formuler à leur sujet.

I. — Rôle du processus ulcéreux

Il est séduisant au premier abord de rattacher les hémorragies tardives à l'ouverture d'une artériole ; à cette période en effet, c'est-à-dire à partir du début du 3^e septenaire, les lésions des plaques de Peyer ont atteint la nécrose et la chute des escarres ainsi réalisées crée de nombreuses ulcérations de la muqueuse ; on pourrait donc admettre qu'une artériole se trouvât atteinte au cours de ce processus.

Pourtant les faits montrent le caractère purement hypothétique de cette théorie et, comme de nombreuses observations sont là pour le démontrer, dans l'extrême majorité des cas l'examen macroscopique le plus soigneux de l'intestin des typhiques morts à la suite d'une hémorragie intestinale tardive est incapable de déceler la moindre lésion artérielle.

ANDRAL note déjà que le sang que l'on peut trouver à l'autopsie dans l'intestin des typhiques « ne se lie à aucune lésion spéciale de la muqueuse » et qu'on « ne trouve pas, dans la solution de continuité de quel que gros vaisseau, la cause de l'hémorragie ».

Relatant plus loin l'autopsie d'un typhique mort au 30^e jour par hémorragie intestinale, il constate « qu'aucune lésion spéciale ne rendit compte de cette abondante et subite hémorragie » (Obs. XXIX).

TROUSSEAU, après avoir reconnu que l'on peut trouver à l'autopsie des typhiques des vaisseaux mésentériques mis à nu au fond des ulcérations, note que « le plus ordinairement, pour ne pas dire toujours, les choses ne se passent pas ainsi. Le sang est exhalé par la surface muqueuse ».

LEMOINE, dans le *Dictionnaire Dechambre*, déclare « qu'il est rare de retrouver à l'autopsie l'artériole béante par où est sorti le sang ».

RAYMOND considère lui aussi que l'explication habituelle des hémorragies intestinales est très discutable...

Plus près de nous CATSARAS, dans l'observation que nous avons citée et dans laquelle l'entérorragie mortelle est survenue au 2^e mois, n'a pas trouvé à l'autopsie

« d'ulcérations pouvant entraîner une arrosion artérielle ».

Il est vrai que JENNER d'une part, HAMERYNK d'autre part, ont pu en injectant de l'eau dans l'artère mésentérique supérieure voir sourdre le liquide à la surface d'une ulcération intestinale. Mais ce sont là des faits exceptionnels et il ne semble pas que depuis une confirmation en ait été donnée ; et si leur réalité demeure, on ne peut en tirer de conclusion générale.

D'ailleurs ces hémorragies tardives paraissent bien naître non par irruption du sang en un point limité, comme le voudrait le mécanisme précédent, mais par une sorte d'exhalaison sur une zone assez étendue.

C'est ainsi que CHOMEL constate souvent « une infiltration d'une portion des tuniques intestinales » et croit avoir démontré, « par un nombre de faits assez considérable, que, dans beaucoup de cas, l'hémorragie intestinale se lie à une infiltration sanguine de la muqueuse intestinale ».

TROUSSEAU affirme, nous l'avons vu, que « le plus souvent, pour ne pas dire toujours,... le sang est exhalé par la surface muqueuse ».

Pour RAYMOND, les hémorragies intestinales sont « des hémorragies en nappe ».

CATSARAS dans son observation croit pouvoir attribuer la coloration rouge de tous les follicules lymphatiques à « une extravasation sanguine diffuse dans presque toute l'étendue du gros intestin ».

Nous pouvons donc conclure que dans l'immense majorité des hémorragies dites ulcéreuses :

1° il est impossible de retrouver l'artère dont la rupture pourrait être incriminée ;

2° l'épanchement hémorragique se fait en nappe, d'une façon diffuse.

II. — Rôle du processus congestif

C'est lui qui est invoqué habituellement pour expliquer les *hémorragies précoces* puisque à ce moment les plaques de Peyer n'ayant pas dépassé le stade de tuméfaction, aucune ulcération n'a pu se constituer.

Pourtant congestion et hémorragie sont deux processus entièrement différents : autant le premier est banal dans les états inflammatoires, autant le second est exceptionnel. Ce qui demanderait donc une explication, c'est la raison pour laquelle cette vaso-dilatation s'accompagne d'extravasation sanguine. Or il ne semble pas que les auteurs qui ont mis en cause un processus congestif aient jamais appuyé cette hypothèse sur des faits précis.

En tous cas, si on peut déjà douter de l'origine congestive des hémorragies minimales, cette pathogénie est inacceptable pour les hémorragies abondantes.

Ce serait, en effet, une erreur de croire que les hémorragies précoces sont toujours peu importantes ; elles peuvent être au contraire d'une extrême gravité : l'exemple classique de ce malade de TROUSSEAU qui fit au 9^e jour de sa typhoïde une hémorragie assez abondante pour entraîner un état d'anémie grave, en fournit la preuve. Il ne s'agit pas là de faits exceptionnels, nous en avons nous-même observé plusieurs. C'est ainsi que nous devons à l'obligeance de M. le D^r MONIER-VINARD, l'observation d'un malade mort au 15^e jour de sa maladie d'une hémorragie intestinale profuse ; l'intestin prélevé à l'autopsie était indemne de toute ulcération.

Dès lors, on peut se demander s'il est légitime d'opposer, comme il est fait classiquement, les hémorragies précoces et les hémorragies tardives. Les éléments de différenciation en paraissent en effet bien fragiles : d'abord sur le terrain clinique, puisque l'abondance et la gravité ne sont pas l'apanage des hémorragies tardives ; sur le terrain anatomique également, puisque l'ulcération des plaques de Peyer ne paraît pas davantage responsable des hémorragies tardives que des hémorragies précoces. Ne serait-ce donc pas que les premières comme les secondes sont liées à une autre cause, identique dans les deux cas, mais qu'il faut rechercher hors du cadre des données classiques ?

III. — Rôle du processus hémogénique

MM. P.-E. WEIL et LÉVY, et un certain nombre d'auteurs après eux, ont pensé trouver cette cause dans un trouble de la crase sanguine : c'est ce point de vue que nous allons examiner maintenant.

Mais nous voudrions tout d'abord insister sur la place tout à fait à part qu'il faut réserver, à notre avis, aux entérorragies survenant au cours des formes hémorragiques de la dothiéntérie.

Qu'un facteur d'ordre général intervienne ici, cela ne nous paraît pas niable et nous ne nous étonnerons pas que l'on décèle dans ce cas des troubles importants de la crase sanguine. Mais ce n'est nullement un élément de présomption en faveur des hémorragies qui affectent l'intestin isolément.

Les hémorragies au cours des fièvres typhoïdes hémorragipares ne présentent-elles pas en effet des caractères très particuliers ? N'en retenons qu'un : la multiplicité de leurs localisations. Comme le disent A. ROBIN, N. FIESINGER et M. P.-E. WEIL : « La survenue, au cours d'une grande pyrexie, d'hémorragies répétées et abondantes mais localisées, ne permet pas de dire qu'il s'agit d'une forme hémorragique ; il s'agira d'elle, au contraire, si les hémorragies, alors même qu'elles seraient moins abondantes, se manifestent à peu près au même moment en différentes régions du corps. » Dans un tel ensemble, les hémorragies intestinales ne réalisent souvent qu'un épiphénomène. Si au contraire elles sont au premier plan du tableau hémorragique, n'est-ce pas pour nous rappeler l'existence à côté du trouble humoral d'une altération anatomique de l'intestin ? Et n'est-ce pas retourner la proposition que de mettre également sur le compte d'un facteur hémogénique les entérorragies isolées des fièvres typhoïdes normales ?

En réalité les fièvres typhoïdes hémorragiques obéissent à un mécanisme qui est commun aux formes hémorragiques de toutes les maladies infectieuses. Qu'il s'agisse de variole, de scarlatine, de diphtérie ou de fièvre typhoïde, l'allure clinique des formes hémorragi-

ques est d'une impressionnante similitude : elles ont la même signification et évoquent un processus identique, celui de tous les purpuras infectieux.

Tous les auteurs n'ont pas nettement établi cette distinction fondamentale ; et en étudiant les observations publiées, on se rend compte que nombre d'hémorragies intestinales appartenaient en réalité à des formes hémorragiques. C'est dire que nous ne pourrions utiliser ces faits et que nous nous contenterons de discuter l'importance des troubles humoraux dans les hémorragies intestinales isolées des typhiques.

MM. P.-E. WEIL et LÉVY distinguent, parmi leurs malades, ceux dont les hémorragies intestinales sont dues à une diathèse hémorragique constitutionnelle et ceux dont le syndrome hémogénique est passagèrement créé par la fièvre typhoïde. Mais quant à la fréquence relative des deux mécanismes, les différents auteurs ne paraissent pas d'accord.

Selon MM. P.-E. WEIL et LÉVY, « la plupart » des cas évoluent sur une diathèse constitutionnelle ; par contre, GIAUNI, sur 14 typhiques ayant eu des hémorragies, n'a retrouvé de stigmates antérieurs que dans 2 cas. En ce qui concerne les autres auteurs (AUDIBERT et RAYBAUD, MIKULOWSKI, BONANNO, LIVERANI), leurs statistiques pourtant importantes ne comportent aucun cas d'hémogénie préexistante.

Le rôle joué par une diathèse hémogénique constitutionnelle dans l'apparition des hémorragies typhiques, paraît donc accessoire. D'ailleurs l'extériorisation d'une hémogénie ancienne à la faveur d'une maladie infectieuse quelconque est un phénomène banal ; il ne paraît donc pas avoir au cours de la fièvre typhoïde une signification particulière. En réalité le véritable problème est de savoir dans quelle mesure la fièvre typhoïde est capable de créer de toutes pièces un syndrome hémogénique ; sur ce point, l'examen des publications ne laisse pas de montrer des contradictions et l'accord des auteurs est loin d'être fait sur la valeur qu'il faut attribuer aux différents tests de la diathèse hémorragique : temps de saignement, temps de coagulation, altérations du caillot, chiffre des plaquettes, signe du lacet.

1° MM. AUDIBERT et RAYBAUD, s'ils constataient habituellement un allongement du *temps de saignement*, ne trouvent pas de différence très notable entre les formes avec hémorragie et les formes sans hémorragie ; ils notent par exemple : 10', 12', 14' dans les premières, 15', 9', 7', 5' dans les secondes.

BONANNO ne trouve un allongement du temps de saignement que dans 9 cas sur 29.

GIAUNI, étudiant 12 cas de fièvre typhoïde avec hémorragies, trouve un allongement du temps de saignement dans 7 cas.

2° Le *temps de coagulation* est assez diversement interprété :

CHANTEMESSE, dès 1907, avait signalé une diminution de la coagulabilité chez les typhiques atteints d'hémorragies intestinales graves. Marcel BLOCH, dans sa thèse sur la coagulabilité sanguine, constate que la fièvre typhoïde abaisse les « indices » de la coagulabilité : cette modification, peu marquée au 1^{er} septenaire, s'accroît vers le 3^e et le 4^e septenaires pour disparaître assez rapidement à la convalescence ; mais il ajoute : « Nous n'avons pas vu survenir d'hémorragies graves chez nos typhiques à coagulabilité basse. »

Pour M. P.-E. WEIL, le temps de coagulation n'est que peu modifié dans les formes avec hémorragies ; chez un de ses malades le temps de coagulation qui au moment où se produisait une hémorragie intestinale était de 8', atteignait 10' après la guérison.

MM. AUDIBERT et RAYBAUD notent des temps de coagulation de 4' à 7' dans les formes sans hémorragies et de 12' à 12 h. dans les formes avec hémorragies. Mais pour eux ce test n'a pas une très grande valeur.

BONANNO, sur 29 cas accompagnés d'hémorragie, trouve 9 fois une élévation du temps de coagulation. GIAUNI, dans 4 cas sur 12.

3° En ce qui concerne la *rétraction du caillot*, MM. AUDIBERT et RAYBAUD observent constamment dans les for-

mes avec hémorragies une coagulation plasmatique avec irrétractilité du caillot. Mais ils notent également de grosses altérations dans les formes sans hémorragie ; chez un de leurs malades l'irrtractilité du caillot persistait après une transfusion et alors que les hémorragies avaient cessé.

Pour BONANNO, l'irrtractilité du caillot est un phénomène « rare », qu'il n'observe que 2 fois sur 29.

De même GIAUNI, dans ses 12 cas avec hémorragies, ne l'a constatée que deux fois.

4° Le *taux des plaquettes*, on le sait, est constamment diminué dans la fièvre typhoïde ; cette thrombopénie est bien connue depuis les travaux de HAYEM et de AYNAUD qui avaient noté une hypoglobulinémie à la période d'état et une hyperglobulinémie à la convalescence ; ces constatations ont été confirmées par tous les auteurs. Mais cette thrombopénie est très variable et il ne paraît y avoir aucun rapport entre son degré et l'apparition des hémorragies.

Mme LAUR note dans 8 formes bénignes une thrombopénie de valeur moyenne, jamais inférieure à 100.000. Dans 5 cas de forme grave le chiffre des plaquettes était abaissé 4 fois autour de 100.000 ; dans le cinquième cas au contraire il restait à 410.000. Enfin, dans un de ces cas l'apparition d'une hémorragie intestinale abondante ne fut marquée par aucune modification des plaquettes qui atteignaient à ce moment-là le chiffre de 300.000. Par contre, 5 à 6 jours après la fin de cette hémorragie les plaquettes étaient descendues entre 150 et 200.000.

De même, M. P.-E. WEIL ne note pas de parallélisme entre la thrombopénie et les hémorragies : tel malade avec un syndrome hémorragique et tous les stigmates d'hémogénie conservait 114.000 plaquettes ; tel autre, sans aucune hémorragie, n'en avait que 62.000.

MM. AUDIBERT et RAYBAUD observent une thrombopénie habituelle dans les formes hémorragiques mais retiennent qu'elle peut être aussi marquée dans les formes sans hémorragie.

5° Le *signe du lacet* est positif pour BONANNO dans 2 cas sur 29 ; pour GIAUNI, dans 5 cas sur 12. Pour MM. AUDIBERT et RAYBAUD, il est toujours positif dans les formes avec hémorragies, et toujours négatif dans les formes sans hémorragie : aussi en font-ils le stigmate essentiel de l'hémogénie typhique. Par contre, les observations de M. P.-E. WEIL ne font pas mention de ce signe.

Bien que cela ne soit pas précisé, il semble que dans la plupart de ces observations il s'agisse d'hémorragies tardives. Par contre, MIKULOWSKI a étudié les hémorragies du premier septenaire dans trois cas. Dans le premier il s'agissait d'une forme hémorragique typique avec hémorragies multiples ; dans le deuxième le signe dominant était un purpura accompagné de selles sanglantes : le taux des plaquettes était à 15.000 ; enfin dans le troisième cas l'hémorragie intestinale, minime, était isolée : le temps de saignement était de 18', le chiffre des plaquettes à 80.000 ; la coagulation normale.

La lecture de l'ensemble de ces observations, pour intéressante qu'elle soit, n'autorise point, croyons-nous, des conclusions entièrement satisfaisantes. La discordance est en effet évidente entre les opinions des uns et des autres.

Est-ce le trouble de la coagulation, la diminution des plaquettes ou le signe du lacet qui constitue le véritable test de la diathèse hémorragique ? On nous répondra évidemment que cette diathèse est rarement au complet et que les cas où elle est dissociée n'en ont pas moins de valeur. Mais il ne faudrait pas alors que chacun de ses éléments fût considéré selon les auteurs comme primordial ou accessoire.

La fréquence des formes dissociées est d'ailleurs considérable. Ne serait-il donc pas excessif d'accorder une valeur de certitude à ces formes frustes où la crase sanguine est altérée si légèrement et seulement dans un de ses éléments. Certains auteurs, comme M. P.-E. WEIL, reconnaissent que le seul stigmate est parfois une hypoplaquettose avec diminution de la rétraction du caillot et que la signification en est alors discutable. De tels

faits doivent être considérés avec d'autant plus de prudence que des modifications de la même importance sont observées dans des fièvres typhoïdes sans aucune hémorragie.

D'autre part la gravité des hémorragies est loin de se refléter dans l'importance des troubles humoraux : ceux-ci peuvent être accentués avec un mœlena minime, frustes dans une hémorragie mortelle, plus importants parfois après la guérison ou après une transfusion.

Enfin, il faut reconnaître que bien souvent on ne trouve, au cours d'une hémorragie intestinale, même abondante, aucun stigmate d'hémogénie. Même s'il s'agissait là d'exceptions, et nous ne le croyons pas, ces faits suffiraient à faire douter fortement de la pathogénie humorale des hémorragies intestinales. Pour notre part nous venons d'observer en quelques mois quatre fièvres typhoïdes avec hémorragie intestinale abondante : l'étude complète de la crase sanguine nous a montré dans tous ces cas qu'elle était absolument normale.

Aussi les promoteurs de la théorie humorale des hémorragies intestinales sont-ils généralement amenés à reconnaître qu'elle n'est pas capable de tout expliquer à elle seule : M. P.-E. WEIL pense qu'il faut également faire jouer un rôle important à un état local de méiopragie capillaire. BONANNO admet que les entérorragies sont favorisées par les altérations hémoplastiques mais qu'elles sont en rapport principalement avec des altérations anatomiques locales.

Telle est en effet, croyons-nous, la conclusion que l'on doit adopter ici : les modifications humorales dont l'existence dans la fièvre typhoïde ne peut être niée, sont capables de jouer parfois vis-à-vis des hémorragies intestinales une action favorisante, mais ce serait exagérer leur importance que de leur accorder un rôle *autre que de second plan*. C'est ailleurs qu'il faut chercher la véritable cause.

IV. — Rôle de l'altération vasculaire

C'est un aspect de la question qui, bien que fréquemment évoqué, n'a jamais été étudié jusqu'ici d'une façon systématique ; les rares documents que nous possédons là-dessus ne permettent pas de conclusions fermes.

Peut-être l'étude histologique des lésions intestinales typhiques, si on la fait avec méthode et précision, sera-t-elle à même de fournir des éléments précieux : c'est cette recherche que nous avons essayé de pratiquer. Nous allons exposer maintenant les constatations que nous a permis de faire l'examen histologique des lésions intestinales observées dans la dothiéntérie. Nous étudierons ensuite de la même façon les lésions observées dans l'infection typhique expérimentale.

DEUXIÈME PARTIE

Lésions gastro-intestinales de la dothiéntérie

Nous allons retracer, en utilisant à la fois les données classiques et nos documents personnels, les principales caractéristiques anatomiques de l'intestin typhique. Nous nous attacherons surtout à l'étude des altérations vasculaires et cela dans les fièvres typhoïdes normales tout d'abord, puis dans les fièvres typhoïdes avec hémorragie intestinale et avec perforation.

CHAPITRE PREMIER

FIÈVRE TYPHOÏDE NORMALE

Nous examinerons successivement les lésions de l'intestin, de l'estomac et des ganglions mésentériques.

A. — Intestin grêle

A l'extrême début, pendant 3 à 4 jours, les lésions sont du type catarrhal simple avec congestion et tuméfaction des couches superficielles de la muqueuse.

Après cette phase assez banale, elle se localisent d'une façon élective au niveau des formations lymphoïdes de l'intestin et prennent un aspect beaucoup plus caractéristique. Il est classique de distinguer trois périodes dans ce processus : *infiltration, mortification et ulcération, réparation*. La marche des lésions est assez variable selon les cas et on ne peut lui assigner une durée fixe ; parfois leur développement se fait très rapidement et d'emblée sur une grande étendue. Dans d'autres cas au contraire, la progression marche lentement et de proche en proche ; toutes les plaques de Peyer n'arrivent pas alors simultanément au même degré d'altération et on observe côte à côte des stades successifs. Néanmoins, on peut considérer que dans l'ensemble l'infiltration dure pendant tout le premier septenaire, la mortification commence vers le 10^e jour, la chute des escarres ne se faisant guère avant le 20^e jour. L'ulcération se répare en un temps qu'il est très difficile d'apprécier : vraisemblablement deux fois plus long que le stade d'infiltration et de mortification (GRIESINGER).

1^o STADE D'INFILTRATION.

Il est caractérisé par la tuméfaction des éléments lymphoïdes de l'intestin : plaques de Peyer et follicules isolés ; cette atteinte est visible dès le 4^e jour (Trousseau).

Ce processus est très souvent limité à la partie inférieure de l'iléon et c'est au voisinage de la valvule que les lésions sont les plus intenses et les plus avancées ; à mesure que l'on remonte vers la partie haute de l'intestin, elles sont de moins en moins développées comme si la progression se faisait de bas en haut.

Les follicules isolés sont souvent visibles comme de petites tuméfactions arrondies, de la grosseur d'un petit pois, blanchâtres ou congestives, faisant saillie sur la muqueuse.

Les plaques de Peyer sont en nombre très variable ; il peut être de 40 à 50, comme de 2 à 3 ; mais il est des cas, nous le verrons, particulièrement suggestifs au point

de vue pathogénique dans lesquels aucune plaque de Peyer n'est visible.

Les plaques atteintes se présentent sous deux types :

les plaques dures de LOUIS, « mamelonnées, bourso-
« flées, de couleur rouge pâle, à contours nets et résis-
« tants au toucher ; elles témoignent d'une atteinte
« accentuée » (LEMOINE) ;

les plaques molles de LOUIS, moins saillantes, à
contours moins précis, irréguliers, sont « plus rou-
« ges, tomenteuses et comme spongieuses ». L'altéra-
tion est alors moins prononcée.

Au point de vue histologique, l'examen d'une de ces
formations montre d'une part une hyperplasie du tissu
adénoïdien ; d'autre part des lésions vasculaires.

A un faible grossissement déjà, les follicules clos
considérablement augmentés franchent sur la muqueuse
environnante. Un plus fort grossissement montre que
cette hypertrophie est due en partie à une prolifération
lymphoïde considérable qui d'ailleurs ne se limite pas
aux follicules et envahit de façon diffuse la partie pro-
fonde de la muqueuse.

Mais surtout, et nous verrons plus loin l'intérêt de
cette constatation, les cellules de la trame réticulée sont
déjà dans un état réactionnel évident. On observe en
effet au milieu des lymphocytes, de grandes cellules
polygonales, aux angles mousses, au noyau peu colora-
ble, au protoplasma clair et granuleux ; ce sont là les
cellules typhiques de RINDFLEISCH que cet auteur consi-
dérerait comme spécifiques du processus typhique. On ne
peut en réalité leur accorder une telle signification ; ce
sont seulement, comme CORNIL déjà l'avait bien noté,
des cellules réticulaires anormalement tuméfiées ayant
acquis dès ce moment *une fonction macrophagique* ;
il n'en est pas moins intéressant de relever, car il ne
semble pas qu'on lui ait jusqu'ici accordé toute la signi-
fication qu'elle mérite, cette *hyperplasie constante, pré-
coce du tissu réticulo-endothélial de l'intestin*.

Le deuxième point intéressant réside dans l'atteinte également précoce des vaisseaux. Ces altérations vasculaires avaient déjà frappé les anciens auteurs : SIREDEY, après avoir signalé la congestion intense, montre les parois artériolaires épaissies, infiltrées de noyaux, leur tunique interne irrégulière, hérissée de saillies formées par les cellules en prolifération.

LEMOINE, dans le *Dictionnaire Dechambre*, note sans insister davantage que « les artérioles ont leur paroi épaissie et sont le siège d'une artérite étendue ».

CHANTEMESSE indique seulement que « les parois des vaisseaux sont infiltrées sans que la lumière soit totalement oblitérée. »

En réalité, les lésions des vaisseaux dans la typhoïde méritent plus qu'une mention et à notre sens elle doivent être considérées comme l'un des phénomènes les plus remarquables du processus typhique.

Les veines sont extraordinairement dilatées et leur lumière bourrée de globules rouges. Pourtant leur paroi n'offre pas d'altérations évidentes.

Au niveau des *artérioles* par contre l'inflammation est dès ce moment manifeste : c'est le plus souvent une endothélite discrète qui se traduit par la simple tuméfaction cellulaire ; mais parfois les lésions plus accusées prennent le type proliférant : on voit alors saillir dans la lumière de l'artère des cellules à caractères embryonnaires dont il est aisé sur des coupes sériees de retrouver la filiation aux dépens des cellules endothéliales ; dans ce cas l'inflammation de l'endartère aboutit donc déjà à un véritable *bourgeonnement* intravasculaire.

Cette artériolite est retrouvée non seulement dans les vaisseaux de la muqueuse mais aussi et même plus nettement à cause du volume plus grand des artères dans ceux de la sous-muqueuse. Par contre ceux de la musculieuse sont habituellement fort peu touchés.

Les *lymphatiques* participent de cette vascularité ; ils sont habituellement très dilatés et littéralement bourrés de globules blancs.

2° STADE DE MORTIFICATION.

Il est des cas où les lésions ne dépassent pas le stade d'infiltration ; la tuméfaction des plaques diminue alors rapidement et la *restitutio ad integrum* se fait spontanément.

Mais le plus souvent on voit apparaître vers le 10^e jour à la surface des plaques de Peyer des taches jaunâtres qui traduisent la mortification de la muqueuse. Elles peuvent demeurer isolées, la nécrose restera alors parcellaire ; ou bien elles s'étendent et se rejoignent et l'escarre finit par occuper toute la surface de la plaque de Peyer.

Ce processus aboutit à l'élimination de la muqueuse ainsi nécrosée qui, une fois tombée, découvre une *ulcération*.

A ce moment, on observe donc au niveau des plaques de Peyer tantôt de petites ulcérations superficielles mais multiples donnant à la plaque un aspect aréolaire tantôt une ulcération unique mais étendue à toute la plaque : cette ulcération arrondie ou ovale se limite habituellement à la plaque elle-même ; il est exceptionnel qu'elle empiète sur les tissus voisins et vienne se confondre avec des ulcérations voisines. En profondeur, elle atteint parfois la *muscularis mucosæ* sans la dépasser ; mais elle peut intéresser la sous-muqueuse jusqu'à la musculuse ; on conçoit qu'il suffise d'un degré de plus pour qu'une perforation se produise.

La surface de l'ulcération se déterge d'habitude rapidement des restes de tissu sphacélé qui l'encombrent ; il est exceptionnel qu'on observe alors des phénomènes de suppuration.

Les follicules isolés peuvent être le siège d'une évolution identique ; l'ulcération ainsi constituée est alors très localisée, arrondie, mais souvent profonde.

L'histo-pathologie de l'intestin à cette période de mortification est dominée par :

- la marche du processus de nécrose ;
- les altérations des vaisseaux.

A. — Les phénomènes de nécrose qui aboutiront plus tard à l'élimination *en bloc* de la muqueuse sont, en effet, au début cantonnés au tissu adénoïdien et il est aisé d'en suivre pas à pas la progression.

1° Au début, les tubes glandulaires ont conservé leur architecture normale, aussi bien tissulaire que cellulaire ; c'est tout au plus s'il y a un léger degré d'atrophie cellulaire avec aplasie de la muqueuse.

Par contre, les éléments lymphoïdes sont déjà touchés :

les lymphocytes qui au stade d'infiltration s'étaient multipliés, sont moins nombreux ; beaucoup donnent des signes de dégénérescence ;

les éléments réticulés, dont la phase précédente avait marqué la vigoureuse activité, sont manifestement touchés de mort : absence de figures de mitose, aspect granuleux du cytoplasme, pycnose ou fragmentation du noyau sont autant de stigmates de leur dégénérescence.

A ce moment par conséquent l'atteinte du tissu adénoïdien est élective.

2° Au stade suivant la nécrobiose prédomine encore sur les formations réticulées mais n'y reste plus cantonnée.

L'atteinte du follicule s'est considérablement accentuée.

On n'y trouve plus un seul lymphocyte vivant : la dégénérescence granulo-graisseuse les a tous atteints ; les divers degrés peuvent en être observés côte à côte, mais la plupart des cellules ne sont plus représentées que par un noyau méconnaissable.

Les cellules réticulées sont frappées également à peu près sans exception de dégénérescence vitreuse ou granulo-graisseuse ; à la périphérie du follicule leur structure reste cependant reconnaissable.

Au centre du follicule enfin se développe une plage de substance éosinophile, caséiforme au milieu de laquelle ne persistent encore que quelques débris nucléaires non résorbés. Dans certains cas même, le follicule

entier est détruit et seule une nappe caséuse arrondie en marque la place.

Les cellules muqueuses au voisinage sont maintenant très altérées ; au contact immédiat du follicule elles sont dans un état de cytolyse complète, à distance l'atteinte est moins brutale et c'est un début de dégénérescence granulo-graisseuse que l'on observe. Ainsi dans l'ensemble la morphologie générale des travées glandulaires est parfaitement reconnaissable et le contraste est encore frappant entre la nécrose massive du tissu lymphoïde et l'atteinte purement cellulaire du tissu glandulaire.

Il faut noter en outre que c'est une nécrobiose pure ; il n'y a absolument aucun infiltrat inflammatoire de voisinage.

3° Cependant la mortification ne tarde pas à s'étendre et dans un dernier stade la muqueuse est entièrement détruite sur toute sa hauteur.

C'est cette escarre qui sera rapidement éliminée, laissant à sa place une ulcération : son fond, nous l'avons vu, est constitué par la sous-muqueuse ou la musculuse, parfois même la séreuse. A sa surface demeurent quelques débris mélangés à de la fibrine : leucocytes, cellules réticulées, globules rouges, fragments de tubes glandulaires. A son pourtour s'étend une zone de transition où les altérations sont de moins en moins accentuées à mesure qu'on s'éloigne de l'ulcération.

B. — **Les vaisseaux**, que nous avons vus déjà si remarquablement touchés à la phase d'infiltration, présentent maintenant pendant toute cette phase de mortification des altérations encore plus accentuées.

Comme précédemment, les lésions sont avant tout *artériolaires* :

1° *Les veines* sont encore très dilatées ; pourtant la congestion moins accentuée qu'au début n'est plus l'élément essentiel ni exclusif ; parfois même elles sont vides de sang.

Par contre il n'est pas rare qu'elles présentent des

signes de phlébite comme l'indiquent les images de *thrombose* fibrineuse ou fibrino-leucocytaire.

2° Au niveau des *artères* on décèle constamment une artériolite à divers degrés :

soit *artériolite proliférante*, avec un bourgeonnement endothélial faisant saillie dans la lumière ;

soit *artériolite thrombosante* ; les vaisseaux sont alors complètement oblitérés par de la fibrine englobant dans ses mailles des hématies, des leucocytes et des cellules embryonnaires nées de l'endothélium.

Mais les lésions ne sont pas toujours limitées à l'endothélium. Au niveau des vaisseaux plus volumineux, on peut noter un épaissement de la média avec infiltration par des cellules embryonnaires ; et si l'atteinte est plus massive, comme nous en avons vu quelques cas, une *nécrose fibrinoïde* de la paroi peut être réalisée.

Toutes ces altérations s'observent non seulement au niveau de la muqueuse, mais aussi de la sous-muqueuse et même de la couche musculaire.

3° *Les capillaires* participent, eux aussi, à l'atteinte du système vasculaire : pour certains, c'est une tuméfaction des cellules endothéliales que l'on observe, pour d'autres, une oblitération totale.

Enfin, on rencontre constamment de petits *infiltrats hémorragiques* interstitiels dont l'apparition semble se faire avec prédilection au voisinage des vaisseaux altérés ; ils *semblent alors être la conséquence directe de l'atteinte vasculaire*.

3° STADE DE RÉPARATION.

Nous n'insisterons pas sur cette période dont l'intérêt touche moins directement à notre sujet.

Il est difficile de préciser quand elle commence et surtout, faute de documents, combien de temps elle se prolonge. Il est vraisemblable pourtant que cette réparation débute vers le 3^e septenaire pour durer plusieurs semaines. En tous cas, elle s'élabore dès la chute de l'escarre, comme l'attestent les bourgeons charnus dont le déve-

loppement va combler l'ulcération. Ainsi se constitue une cicatrice conjonctive qui prend la place de l'élément éliminé ; cependant, lorsque la mortification du follicule s'est faite sans élimination ni ulcération, la guérison aboutit à une résorption et une restitution complètes.

La seule particularité digne d'être notée à ce moment-là est l'apparition fréquente de *sclérose* ; on peut en trouver la trace au niveau des *artères* dont la paroi est épaissie, la lumière réduite, parfois même oblitérée complètement par un caillot organisé.

On peut se demander, notons-le au passage, si les séquelles artérielles ainsi créées ne sont pas susceptibles d'entraîner par la suite un déséquilibre important dans l'irrigation intestinale et de favoriser ainsi des accidents divers. Telle est la suggestion que l'on peut faire à propos de l'observation que LAGANE a publiée dans sa thèse : il s'agissait d'une femme de 40 ans, *jeune* par conséquent, morte de thrombo-phlébite mésaraïque avec nécrose aiguë de l'intestin ; une fièvre typhoïde était le seul antécédent pathologique relevé par l'interrogatoire. L'examen histologique montra, en dehors des lésions de nécrose intestinale et de thrombose mésaraïque, « des « lésions artérielles caractérisées par l'oblitération des « lumières artérielles par des amas rose pâle, se continuant sans limite nette avec les parois des artères, « lésions généralisées à tous les vaisseaux... ; aucun « noyau leucocytaire dans ce thrombus ; les parois « artérielles étaient complètement transformées en un « tissu hyalin ».

L'auteur pense que cet aspect doit être mis sur le compte d'une artérite typhique ancienne et en effet une telle suggestion n'est pas insoutenable.

B. — Lésions du gros intestin

Leur étude ne nous retiendra pas, car elles sont calquées sur celles de l'intestin grêle : une fois sur trois on trouve au niveau du colon les lésions spécifiques de la fièvre typhoïde.

La seule différence tient à la constitution du tissu lymphoïde du gros intestin ; moins développé qu'au niveau du grêle, le tissu adénoïdien n'est en effet formé ici, on le sait, que par des follicules isolés, sans plaques de Peyer. Mais la marche générale des lésions, la *constance des altérations vasculaires* sont les mêmes que pour l'intestin grêle. Dans certains cas d'ailleurs, les altérations prédominent au niveau du gros intestin, en particulier dans les infections à paratyphiques B.

C. — Lésions de l'estomac

Les lésions gastriques, dont CHAUFFARD a fait une étude restée classique, présentent des caractères analogues aux précédents.

Les formations lymphoïdes sont ici beaucoup moins développées normalement qu'au niveau du grêle.

Dans la fièvre typhoïde elles sont pourtant le siège d'une hyperplasie qui aboutit à la formation de véritables follicules dans la couche profonde de la muqueuse, et à une infiltration diffuse des espaces interglandulaires.

Habituellement les lésions ne dépassent pas ce stade de prolifération. Il est pourtant des cas dans lesquels toutes les modifications que nous avons vu se faire au niveau des follicules clos se succèdent de la même façon et aboutissent à la nécrose des formations adénoïdes. C'est ainsi que peuvent se constituer des ulcérations qui, superficielles le plus souvent, sont parfois susceptibles d'entamer la musculuse et de gagner même la séreuse. Quoi qu'il en soit, nous retrouvons ici comme au niveau des plaques de Peyer l'atteinte élective des éléments réticulés de la muqueuse, leur prolifération, leur exaltation macrophagique, puis leur dégénérescence.

De même, *l'atteinte des vaisseaux* est-elle le deuxième élément caractéristique de l'estomac typhique. Elle s'observe aussi bien au niveau de la sous-muqueuse que de la muqueuse et présente les aspects que nous avons déjà décrits ;

Les veines sont turgescentes, gorgées de globules rouges ; parfois, ce n'est plus seulement de la stase mais de la thrombose ; une infiltration leucocytaire peut même affecter la paroi de certaines grosses veines.

Les artères sont frappées d'endothélite : les cellules de la couche endothéliale, allongées, presque fusiformes, font saillie dans la cavité dont elles peuvent obturer la lumière. Parfois, la prolifération va plus loin et on observe alors des bourgeons saillants et irréguliers formés par des lits superposés de cellules en fuseau emboîtées. Enfin, il n'est pas rare que les débris d'un endothélium desquamé complètement soient retrouvés au milieu de l'artère. CHAUFFARD signale l'existence possible d'un manchon leucocytaire inflammatoire autour de l'artère, aspect que nous n'avons pas, pour notre part, observé.

Les infiltrats hémorragiques sont très fréquents ; retrouvés dans les cas habituels par l'examen histologique, il n'est pas exceptionnel que la seule inspection de la muqueuse les décèle sous l'aspect de suffusions étendues ou d'un piqueté hémorragique. On sait d'ailleurs que des hématomés peuvent survenir au cours de la fièvre typhoïde.

Signalons enfin que les *lymphatiques* sont toujours extrêmement dilatés et bourrés de cellules.

Par contre, sauf dans les cas où l'extension du processus a entraîné secondairement la nécrose des glandes gastriques, celles-ci sont très généralement respectées et le contraste est suggestif entre la portion superficielle, intacte, et la portion profonde, profondément remaniée, de la muqueuse gastrique.

D. — Ganglions mésentériques

On connaît l'importance de leurs altérations. Nous n'en ferons qu'un exposé succinct car elles obéissent aux mêmes données générales que les follicules du tractus digestif : il n'est pas sans intérêt, nous le verrons, de relever une telle homologie.

PREMIÈRE PÉRIODE

Une augmentation de volume extraordinaire est à ce moment le caractère le plus frappant. Qu'on se souvienne en effet que normalement les ganglions mésentériques ne dépassent pas le volume d'une lentille ; dans la fièvre typhoïde au contraire ils sont toujours énormes, parfois même tuméfiés au point d'acquérir le volume d'un œuf de pigeon (MURCHISON, SIREDEY).

Durs, rénitents, la congestion les colore en rose. Ils sont tous augmentés, aussi bien au voisinage de l'intestin que dans la partie haute du mésentère ; les plus volumineux sont habituellement près de l'angle iléo-cœcal, sans qu'il y ait pourtant de règle absolue.

A l'examen histologique deux caractéristiques sont à noter :

une congestion vasculaire intense dilatant les veines à l'extrême ;

une prolifération cellulaire diffuse rendant méconnaissable l'ordonnance normale du ganglion ; elle porte surtout sur les lymphocytes, mais n'épargne pas les cellules réticulées : leur tuméfaction extrême, la présence dans leur protoplasma de débris cellulaires divers, d'amas de pigments ferriques, mettent nettement en évidence *le pouvoir macrophagique* qu'elles ont acquis et qui va se développer encore les jours suivants. Nous retrouvons là les particularités sur lesquelles nous avons déjà insisté à propos des plaques de Peyer.

DEUXIÈME PÉRIODE

A ce stade qui correspond à la formation des ulcérations intestinales, les ganglions sont encore volumineux, moins pourtant qu'à la période précédente : légèrement affaissés, mous, ils sont aussi moins congestionnés.

Au point de vue histologique, l'aspect est très différent de la précédente période :

Les veines restent très dilatées, mais moins congestionnées, parfois même elles sont vides de sang ;

Les artères sont manifestement quoique à un degré

moins accentué que les artères intestinales, frappées d'artérite : tantôt les parois sont presque effacées ; parfois au contraire elles sont épaissies, infiltrées de cellules embryonnaires ; leur endothélium surtout est altéré, tuméfié, déformé par des végétations.

Les capillaires sont dilatés, leur paroi légèrement tuméfiée.

Les lésions du parenchyme ne manquent pas d'évoluer parallèlement aux lésions des plaques de Peyer : les lymphocytes ont cessé de se multiplier, ils donnent les signes les plus nets de dégénérescence ; les transformations subies par les cellules réticulées sont, ici encore, des plus intéressantes à suivre ; après avoir fait preuve d'une extrême activité, ils commencent dès le 10^e jour, à dégénérer, et leur destruction aboutit à la formation des grandes plages anhistes de substance caséiforme que nous avons déjà signalées.

Il est important de noter, à l'encontre de ce qu'affirmaient les anciens auteurs, que l'on n'observe jamais, à cette période, d'abcès dans ces ganglions ; vraisemblablement, ces auteurs avaient pris pour des micro-abcès ce qui constituait des plages de substance caséuse.

En réalité, à la période d'état, comme au niveau de l'intestin, la nécrose est pure ; et cette constatation s'accorde bien avec la notion clinique d'après laquelle les abcès typhiques sont une manifestation de la convalescence.

TROISIÈME PÉRIODE

Dans la majorité des cas, elle marque le stade de réparation des lésions ganglionnaires : les ganglions diminuent alors progressivement de volume et redeviennent normaux, semble-t-il, au bout de 2 à 3 semaines.

Leur étude histologique permet de suivre cette même marche régressive que marquent la résorption des éléments nécrosés, le ralentissement de l'activité macrophagique et la réapparition des lymphocytes.

Très souvent, cette réparation s'accompagne de sclérose : minime, elle apparaît seulement au niveau des vaisseaux dont la tunique s'épaissit et se condense ; plus

accentuée, elle forme de larges bandes de tissu conjonctif qui parcourent le parenchyme ganglionnaire, tout en conservant, semble-t-il, *une topographie vasculaire*.

Il n'était pas inutile de rappeler l'importance de ces lésions ganglionnaires dans la fièvre typhoïde. Leur constance qui n'avait pas manqué de frapper les anciens auteurs, avait peut-être été un peu reléguée au second plan par les conceptions pathogéniques actuelles.

Mais si les lésions intestinales et ganglionnaires suivent un développement parallèle, témoignant d'une étroite corrélation, il est des cas où un désaccord manifeste se produit entre la tuméfaction ganglionnaire énorme et la discrétion des altérations intestinales. Ce fait qui avait déjà été relevé par GRIESINGER, suffirait à prouver à lui seul que l'inflammation du système ganglionnaire n'est pas secondaire aux lésions intestinales ; nous verrons d'ailleurs plus loin qu'on peut en tirer des données singulièrement intéressantes sur le mécanisme de l'infection typhique.

Contentons-nous, pour l'instant, d'illustrer cette constatation du compte-rendu anatomique de deux cas de fièvre typhoïde que nous avons eu l'occasion de recueillir dans le service du Professeur LEMIERRE.

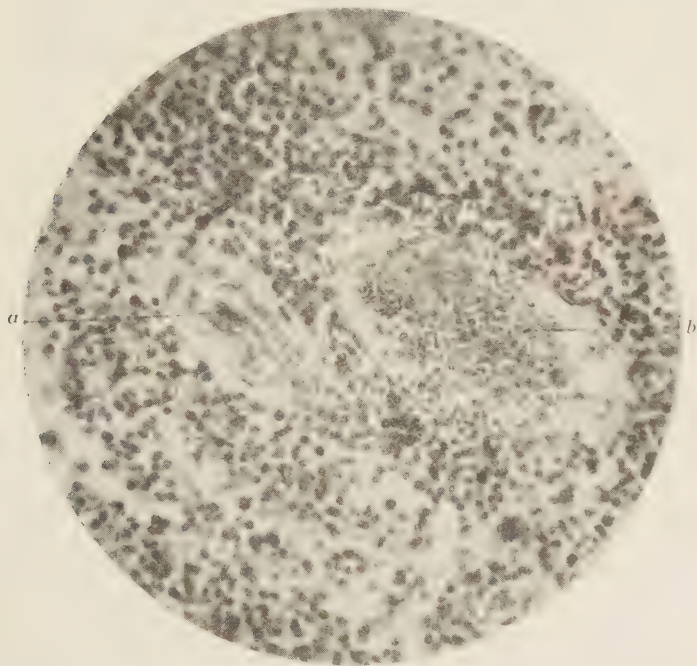
M. H... Fièvre typhoïde terminée par la mort au bout de 25 jours.

A l'autopsie : tous les ganglions mésentériques présentent une tuméfaction extrême ; dans l'angle iléo-cæcal existe un énorme paquet de ganglions hémorragiques ; on trouve même des adénopathies à la naissance de l'artère mésentérique supérieure.

Par contre, *les lésions intestinales sont minimales* : il n'y a pas de plaques de Peyer hypertrophiées, pas d'ulcération ; on constate seulement une congestion légère de la muqueuse.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Intestin grêle* : aucune dégénérescence de la muqueuse ; pas d'infiltrat inflammatoire ; pas d'hémorragies interstitielles. On trouve seulement un certain degré d'œdème de la sous-muqueuse, une congestion veineuse accentuée et une atteinte artériolaire caractérisée par une tuméfaction des endothéliums, un épaissement de la couche musculaire.

Ganglions mésentériques : prolifération lymphoïde extrêmement accentuée; tuméfaction des cellules réticulées; nombreux infiltrats hémorragiques. Grosses lésions vasculaires : veines extrêmement dilatées, bourrées de globules rouges; grosse tuméfaction des capillaires et des endothéliums artériolaires.



Ganglion mésentérique de fièvre typhoïde. En *a*, oblitération d'une artériole par hyperplasie endothéliale. En *b*, thrombose veineuse.

M. L... Fièvre typhoïde ayant présenté diverses manifestations hémorragiques (gingivorragies, purpura), mais aucune *hémorragie intestinale*. Mort au bout de 31 jours.

Autopsie. — *Intestin macroscopiquement peu altéré*, sans ulcération, sans plaques de Peyer visibles. Par contre, hypertrophie extrême de tous les ganglions mésentériques qui sont en même temps franchement ecchymotiques.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Intestin grêle* : muqueuse peu altérée; pas de nécrose; pas d'hyperplasie des éléments lymphoïdes. Léger œdème de la sous-muqueuse. Pas de congestion veineuse. Légère tuméfaction de l'endothélium des artérioles; tuméfaction des capillaires.

Ganglion mésentérique : pas de multiplication très notable des cellules mobiles, mais tuméfaction très marquée des *cellules réticulées*. Nombreux *infiltrats hémorragiques* disséminés. Importantes *modifications vasculaires*.

Veines : très dilatées, gorgées de sang ; tuméfaction de l'endothélium ; par places, thrombus fibrineux.

Artères : prolifération endothéliale très marquée, tendant par endroits à combler la lumière du vaisseau ; thrombose complète de certaines artères.

CHAPITRE II

FIÈVRE TYPHOÏDE AVEC HÉMORRAGIE INTESTINALE

Si les lésions histologiques de l'intestin dans la fièvre typhoïde normale sont, depuis longtemps, parfaitement étudiées, il n'en est pas de même en ce qui concerne les complications intestinales de la maladie.

C'est ainsi que, dans les formes avec hémorragie intestinale, on est frappé par la rareté ou l'imprécision des documents anatomo-cliniques. Il serait pourtant extrêmement intéressant de confronter les altérations anatomiques qui accompagnent ces hémorragies avec celles dont nous venons de rappeler les caractères. En particulier, devant la constance remarquable avec laquelle, nous l'avons vu, le système vasculaire de l'intestin est altéré dans la fièvre typhoïde, on doit se demander ce qu'il en advient dans les formes hémorragiques ; car si l'on y trouvait une atteinte encore plus accentuée des vaisseaux, ce serait là un élément de la première importance à apporter à l'étude qui nous occupe.

L'observation de CATSARAS, déjà signalée, a fourni à cette hypothèse une confirmation précieuse.

Il s'agissait d'une malade de 45 ans, morte de fièvre typhoïde au bout de deux mois à la suite d'une hématomérose et d'une entérorragie très abondantes.

L'examen anatomique, que nous reproduisons, a fourni les renseignements suivants :

« L'estomac très dilaté est plein de sang d'une coloration « rouge très foncé. Sa muqueuse présente une hyperémie des « capillaires et des petits vaisseaux très marquée. Pas d'ul-

« cération ou d'autres lésions macroscopiques pouvant
 « expliquer la provenance du sang. Aussi l'œsophage ne
 « contient pas de sang et sa muqueuse ne présente pas de
 « lésions appréciables. L'intestin grêle, vu par sa face exté-
 « rieure, montre une hyperémie assez prononcée, surtout
 « vers l'iléon. Le gros intestin est dilaté et d'une coloration
 « rouge foncé ou noirâtre. Le contenu de l'intestin grêle jus-
 « qu'à la valvule iléo-cæcale est plutôt fluide, pas sanguino-
 « lent. Le gros intestin dans toute son étendue est plein de
 « sang pur d'une coloration rouge foncé.

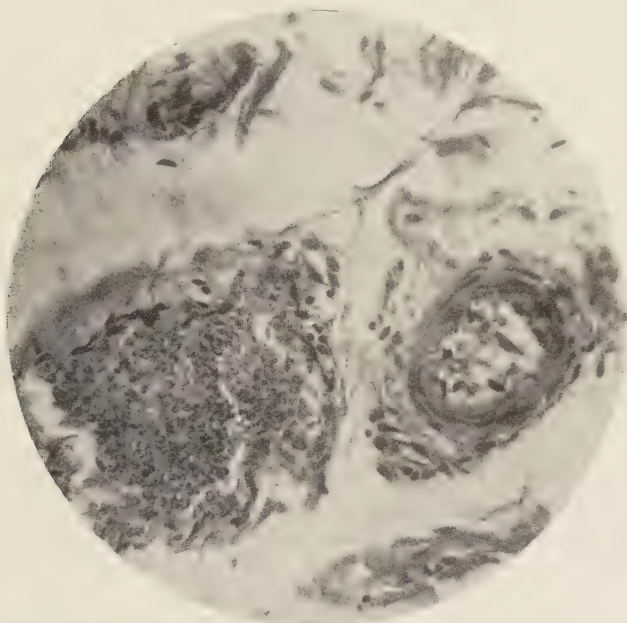
« La muqueuse de l'intestin grêle présentait les lésions
 « caractéristiques du processus typhoïdique. Ces lésions
 « consistaient, en partie, en une tuméfaction médullaire des
 « follicules isolés et des plaques de Peyer, et en formation
 « d'escarres et d'ulcérations. Ces altérations étaient surtout
 « accentuées vers le dernier segment de l'iléon. Les folli-
 « cules lymphatiques de la muqueuse du gros intestin, sur-
 « tout du colon ascendant et transverse, étaient aussi très
 « tuméfiés, jusqu'à la grosseur d'un pois, et d'une coloration
 « rouge très foncé ou noirâtre. En quelques parties ceux-ci
 « présentaient un commencement de nécrose superficielle.

« L'examen histologique des follicules tuméfiés du gros
 « intestin a démontré une infiltration considérable, surtout
 « périfolliculaire, au centre de laquelle se trouvaient les
 « restes des follicules lymphatiques préexistants. Elle était
 « très dense dans la muqueuse même, où les glandes de
 « Lieberkühn avaient en grande partie disparu, et diminuait
 « peu à peu dans la sous-muqueuse. Cette infiltration cellu-
 « laire était surtout constituée par des lymphocytes et des
 « cellules typhiques de Rindfleisch, et en grande partie par
 « des débris nucléaires. Plusieurs cellules typhiques étaient
 « tuméfiées et en état de phagocytose, contenant dans leur
 « protoplasma des hématies et des débris cellulaires. Les
 « cellules typhiques étaient surtout nombreuses dans la
 « sous-muqueuse.

« Mais la lésion dominante même avec les grossissements
 « faibles consistait en des hémorragies disséminées ainsi
 « qu'en l'hyperémie capillaire des follicules tuméfiés du
 « gros intestin.

« Avec des grossissements plus forts on peut bien consta-
 « ter partout une diapédèse très intense de globules rouges
 « à travers les parois de tous les capillaires hyperémiés. Les
 « cellules endothéliales de ces capillaires sont, en plusieurs
 « parties, tuméfiées et contiennent dans leur protoplasma
 « des vacuoles claires de différentes dimensions. Des pré-
 « parations colorées par le Soudan III montrent une dégéné-
 « rescence grasseuse des cellules endothéliales des capillai-
 « res, très intense dans toute l'étendue de l'infiltration, mais

« surtout dans les couches superficielles de la muqueuse.
« Quelques capillaires contiennent une si grande quantité
« de gouttelettes graisseuses dans leurs parois que les noyaux
« des cellules endothéliales sont en grande partie invisibles.
« Cette dégénérescence lipoïde manque complètement aux
« environs des follicules infiltrés. »



Altérations des vaisseaux de la paroi intestinale chez un typhique mort après une hémorragie intestinale. A gauche, congestion veineuse ; à droite, turgescence et hyperplasie de l'endothélium artériel.

Voilà donc une observation d'hémorragie intestinale mortelle qui n'est pas liée à un trouble de la crase sanguine, ne peut pas non plus être mise sur le compte d'une ulcération intestinale, et coexiste, par contre, avec une dégénérescence diffuse des capillaires intestinaux : il est difficile de ne pas admettre qu'une altération vasculaire aussi indiscutable n'en est pas responsable.

Nous n'avons malheureusement pu recueillir qu'une

seule observation analogue, que nous devons à l'obligeance du Docteur MONIER-VINARD ; elle n'en constitue pas moins un document d'égale valeur.

OBSERVATION. — M. V... Fièvre typhoïde terminée par une hémorragie intestinale mortelle.

A l'autopsie : plaques de Peyer congestives, mais ne présentant aucune ulcération.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Intestin grêle : nécrose avancée des glandes muqueuses, respectant pourtant l'architecture tissulaire. Pas d'infiltrat inflammatoire, pas d'hyperplasie des formations lymphoïdes.

Nombreuses hémorragies interstitielles et superficielles.

Altérations vasculaires accentuées :

Veines : grosse dilatation ; extrême congestion ; légère tuméfaction des cellules endothéliales.

Capillaires : endothélium très tuméfié ; par places, thrombose totale.

Artérioles : endothéliite manifeste ; elle est tantôt du type hyperplasique, avec turgescence des cellules endothéliales et obstruction partielle de la lumière ; tantôt du type nécrotique avec desquamation complète de l'endothélium dans la cavité.

Cette atteinte s'observe au niveau des artérioles de la muqueuse et de la sous-muqueuse.

La musculuse et la séreuse ne présentent pas d'altération notable.

Ces deux observations méritent d'être mises en parallèle ; toutes deux, en effet, sont caractérisées par l'apparition d'une hémorragie intestinale extrêmement abondante, apparue isolément, sans autres manifestations hémorragiques, sans que la muqueuse intestinale ait présenté la moindre ulcération. Par contre, *l'examen histologique décelait de profondes altérations vasculaires* : dans la première observation, elles frappaient les capillaires ; dans la seconde, l'atteinte était surtout du type artériolaire. Peu importe, dans les deux cas, il s'agissait d'une *endothéliite*.

On peut donc conclure que les hémorragies intestinales de la dothiéntérie peuvent être mises, dans certains cas, sur le compte d'une dégénérescence des vaisseaux de la paroi digestive.

CHAPITRE III

FIÈVRE TYPHOÏDE AVEC PERFORATION INTESTINALE

La perforation intestinale n'est due qu'à une extension du processus de mortification que nous avons vu se faire normalement au niveau du tissu adénoïdien de l'intestin. Nous ne serons donc pas étonnés de retrouver ici, exagérées au maximum, les lésions histologiques que nous avions décrites ; nous nous contenterons de les résumer : la nécrose, au pourtour de la perforation, est diffuse et frappe la paroi intestinale sur toute sa hauteur ; des lésions inflammatoires s'y associent constamment, constituées d'abord par de l'œdème et des infiltrats inflammatoires, bientôt par des micro-abcès.

L'atteinte vasculaire prend ici une acuité particulièrement remarquable : les veines, extraordinairement dilatées et congestionnées, sont fréquemment *thrombosées*. L'endartérite aiguë a atteint son stade ultime et se traduit le plus souvent par une *destruction complète* de l'endothélium ; parfois, au contraire, comme on peut s'en rendre compte sur une de nos micro-photographies, ce sont des thromboses artérielles en voie d'organisation que l'on observe.

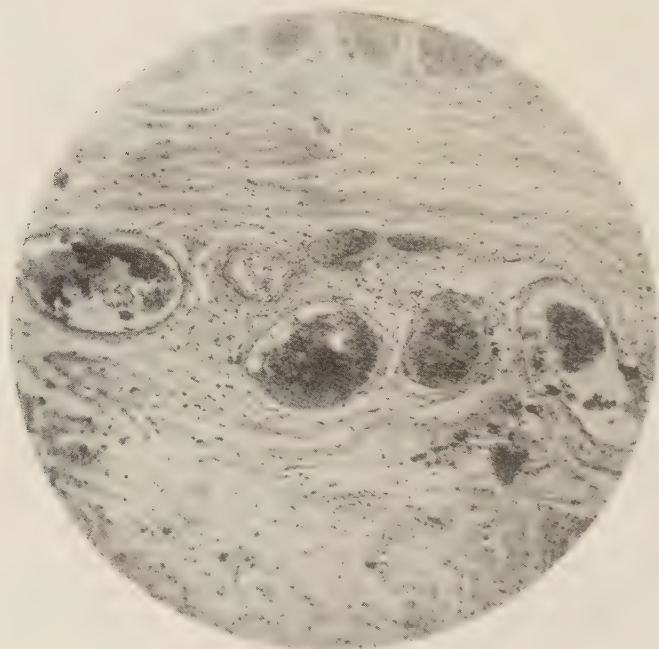
Enfin, un processus de *lymphangite* est constamment présent.

Les deux observations suivantes, que nous résumons, nous fournissent un exemple de ces *altérations vasculaires*.

OBSERVATION I. — H... Odette (11 ans). Nous devons cette observation à l'obligeance de notre camarade, le Docteur LOISEL.

Apparition au 35^e jour d'une fièvre typhoïde, d'une perforation intestinale que l'on opère ; sept jours après, nouvelle perforation entraînant la mort au bout de 48 heures.

Autopsie. — Péritonite généralisée ; trois perforations sur la portion terminale de l'iléon ; à leur voisinage, nombreu-



Thromboses multiples des veines intestinales chez un typhique mort de perforation.

ses plaques de Peyer ulcérées. Nombreux ganglions mésentériques très tuméfiés.

EXAMEN HISTOLOGIQUE d'un fragment prélevé à quelques centimètres d'une perforation.

Nécrose très avancée de la muqueuse dont l'organisation est difficilement reconnaissable. Dans la sous-muqueuse, œdème, quelques infiltrats leucocytaires. Musculeuse intacte ; œdème et congestion de la sous-séreuse.

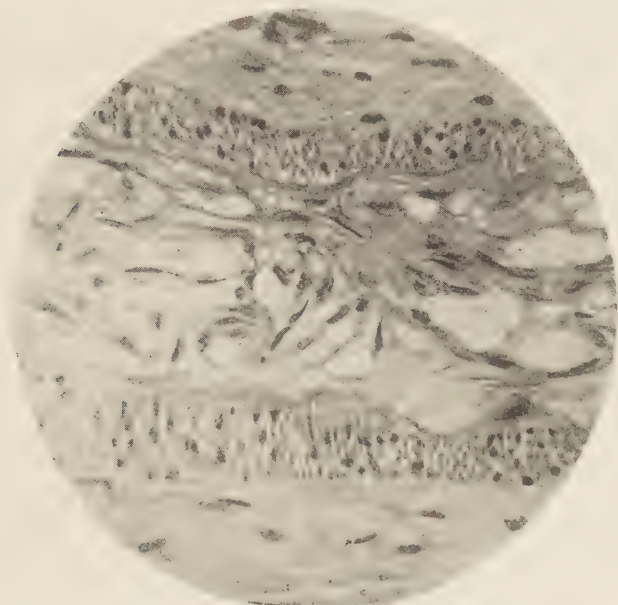
Les artères présentent des lésions dégénératives avancées : nécrose de la couche endothéliale ; parfois, desquamation

complète des cellules endothéliales ; manchon leucocytaire autour de certaines grosses artérioles.

Thromboses veineuses multiples ; grosse tuméfaction endothéliale.

Lymphatiques très dilatés, bourrés de leucocytes.

OBSERVATION II. — L... Jean. (Nous devons cette observation à l'obligeance de notre ami, le Docteur BIETH). Fièvre



Fragment d'artère de la paroi intestinale chez un typhique mort de perforation : oblitération complète par une thrombose en voie d'organisation.

typhoïde à forme ambulatoire ; perforation intestinale ; mort cinq jours après l'intervention chirurgicale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE d'un fragment prélevé au voisinage d'une perforation.

Nécrose accentuée de la muqueuse ; œdème de la sous-muqueuse ; pas d'infiltrat inflammatoire ; musculature intacte.

Grosses altérations veineuses : les veines sont extraordinairement dilatées, gorgées de sang, présentant parfois un aspect de thrombose au début. Nombreuses figures d'endo-phlébite proliférante.

Lésions artérielles moins avancées : le plus souvent, on note une tuméfaction intense de l'endothélium avec tendance hyperplasique.

Un vaisseau de la sous-muqueuse a sa lumière complètement oblitérée par un *thrombus* déjà fortement envahi par le processus d'organisation.

On voit, d'après cette courte étude, quelle est l'importance des lésions vasculaires de l'intestin au cours de la dothiéntérie : leur rôle dans les hémorragies ne paraît pas niable. On a voulu également leur attribuer une part dans la *pathogénie des perforations* ; nous verrons plus loin comment il faut apprécier ce second point. Retenons pour l'instant la constance de l'atteinte vasculaire dans les perforations et ne nous étonnons pas que celles-ci soient fréquemment précédées d'une hémorragie.

TROISIÈME PARTIE

Reproduction expérimentale des hémorragies et des lésions gastro-intestinales de la fièvre typhoïde.

CHAPITRE PREMIER

INOCULATION DE BACILLES TYPHIQUES OU PARATYPHIQUES VIVANTS

I. — RAPPEL DES TRAVAUX ANTÉRIEURS

De nombreux auteurs ont essayé de reproduire chez l'animal les aspects anatomo-cliniques essentiels de la dothiéntérie en injectant, par des voies diverses, des bacilles typhiques ou paratyphiques virulents. Or, leurs recherches, pour si intéressantes qu'elles soient et malgré l'ingéniosité des techniques utilisées, ne sont qu'assez rarement parvenues à réaliser les lésions intestinales qui sont la caractéristique anatomique majeure de la dothiéntérie.

Les voies les plus variées d'introduction des germes ont été utilisées.

1° *L'injection sous-cutanée* se montre entièrement inefficace chez le lapin. Chez le cobaye, dans la plupart des cas, elle détermine seulement un abcès local ; cependant, elle peut entraîner la mort en quelques heures dans l'algidité à condition que la virulence des germes ait été considérablement exaltée (FRANKEL et SIMMONDS, CHANTEMESSE et WIDAL), ou que les bacilles soient introduits en quantité massive (SANARELLI : 1 cc. 5 de culture par 100 gr.).

A l'autopsie, on trouve à peu près constamment une péritonite séro-purulente. La rate est souvent tuméfiée ainsi que les ganglions mésentériques. Quant aux lésions intestinales elles sont assez inconstantes : les plaques de Peyer peuvent être tuméfiées et congestionnées, mais jamais ulcérées. Ce qui domine c'est une nécrose, souvent hémorragique, des couches superficielles de la muqueuse intestinale et gastrique.

Avec le *bacille paratyphique B*, les altérations sont du même type, parfois cependant plus accentuées.

2° *La voie intra-veineuse* n'est efficace chez le lapin qu'à la condition d'utiliser encore des doses considérables : 1 à 2 cc. de culture en bouillon. Si elle entraîne le plus souvent la mort, les lésions restent minimales, réduites à une tuméfaction de la rate, une congestion intestinale : l'hypertrophie des plaques de Peyer est exceptionnelle.

3° *L'inoculation sous-conjonctivale* permet de se contenter de doses beaucoup plus minimales, de l'ordre de 0 cc. 2 à 0 cc. 3. C'est elle qui a été utilisée par DALSACE et GORY, puis par SEDAN, ZOELLER et BASTOUIL. Tout récemment elle a permis à L. CORNIL, POURSIDES et GIRAUD-COSTA de faire une remarquable étude, à la fois anatomique et électro-cardiographique, de la myocardite typhique expérimentale. Mais, si l'expérimentation de DALSACE et GORY a fréquemment entraîné chez leurs animaux, des complications à distance telles que bronchopneumonie, cholécystite, péricardite, les lésions intestinales restaient bien minimales : une tuméfaction des gan-

glions mésentériques, une congestion de la paroi intestinale et une hyperplasie purement histologique des follicules clos étaient les seules altérations constatées.

4° *L'introduction par voie digestive*, très intéressante théoriquement puisqu'elle reproduit le mode d'infection observé chez l'homme, n'est pas beaucoup plus heureuse chez la plupart des animaux que les précédentes.

Chez le cobaye, elle aurait permis, il est vrai, à différents auteurs, par introduction directe dans le duodénum, de réaliser la mort de l'animal avec tuméfaction des ganglions mésentériques et des plaques de Peyer (NICATI et RIETSCH, FRÄNKEL, FODOR).

Chez le lapin, CHANTEMESSE et RAMOND n'ont pu reproduire une infection mortelle qu'en faisant ingérer pendant 4 jours, 4 à 5 cc. de cultures virulentes à des animaux jeunes, pesant de 800 à 1.000 gr., mis à la diète depuis 48 heures. BESREDKA n'est parvenu au même résultat qu'en faisant ingérer de la bile aux animaux avant de leur administrer, également par voie buccale, une dose encore considérable de bacilles.

De même, chez la souris, SHIGA a-t-il dû faire ingérer aux animaux des quantités très élevées de germes pour obtenir, d'une façon inconstante, une simple tuméfaction des plaques de Peyer.

Par contre, METCHNIKOFF et BESREDKA, à condition d'utiliser des Simiens supérieurs, avaient eu des résultats très typiques en faisant ingérer à ces animaux des matières fécales de typhiques mélangées à une émulsion de bacilles ; ils ont pu ainsi réaliser, dans 3 cas sur 16, une infection mortelle et constater à l'autopsie une hypertrophie des ganglions mésentériques avec de nombreuses plaques de Peyer, tuméfiées mais non ulcérées.

5° *L'injection dans la vésicule biliaire* de bacilles paratyphiques A et B, faite par WAGNER et EMMERICH, n'a déterminé de lésions intestinales dans aucun cas.

Enfin M. NICOLLE, Mlle RAPHAËL et E. DEBAINS, dans toute une série de recherches qu'ils ont faites chez le cobaye et le lapin, en utilisant les voies sous-cutanée,

intra-veineuse et intra-testiculaire, n'ont jamais obtenu la moindre lésion intestinale. Ces constatations sont d'autant plus significatives que les auteurs avaient employé 22 échantillons différents de bacilles d'Eberth, 10 de paratyphiques A et 25 de paratyphiques B.

*
**

Les techniques de recherches que nous venons de rappeler autorisent donc des réserves : à moins d'employer un matériel d'expérimentation aussi exceptionnel que les singes anthropoïdes, on ne peut utiliser chez l'animal la voie d'infection naturelle de l'homme, la voie digestive ; en employant la voie sous-cutanée ou intra-veineuse, on doit, pour réaliser une infection mortelle, inoculer les germes typhiques ou paratyphiques à des doses extraordinairement élevées qui entraînent une intoxication massive de l'animal. Il n'est pas étonnant, dans ces conditions, que les lésions intestinales réalisées soient inconstantes, discrètes et si différentes des lésions humaines.

Si la plupart des animaux se montrent aussi peu réceptifs à l'administration de bacilles typhiques ou paratyphiques par voie digestive, c'est parce que la muqueuse de leur intestin est sans doute douée de propriétés qui réalisent une barrière à la pénétration des germes ; de ce fait les microbes ne peuvent pas remonter par la voie lymphatique jusqu'aux ganglions mésentériques où, comme on le sait, ils pullulent chez l'homme pendant toute la période d'incubation de la dothiéntérie.

Si cette hypothèse est conforme à la réalité, il suffira de déposer les bacilles au delà de l'obstacle constitué par la muqueuse intestinale, c'est-à-dire *au niveau des ganglions mésentériques eux-mêmes*, pour reproduire le tableau anatomo-clinique de la dothiéntérie.

C'est cette technique, préconisée par notre maître M. REILLY, que nous avons employée ; on va voir qu'ainsi pratiquée l'inoculation de doses minimales de bacilles est capable non seulement de réaliser les différents aspects cliniques de la dothiéntérie, mais encore d'en reproduire les lésions anatomiques. Enfin, et c'est ce point qui

nous reliendra surtout, elle permet facilement de provoquer des hémorragies digestives, donc d'en étudier à loisir le mécanisme.

II. — INOCULATION DE BACILLES VIVANTS DANS LES GANGLIONS MÉSENTÉRIQUES

A) Technique

C'est le *cobaye* que nous avons choisi le plus souvent comme animal d'expérience : après laparotomie faite avec une asepsie rigoureuse, l'injection était pratiquée dans le ganglion situé normalement au niveau de l'angle iléo-cæcal, sans léser les petits vaisseaux qui parcourent habituellement sa face profonde ; la quantité injectée n'a jamais dépassé 0 cc. 5. Les animaux étaient ensuite placés dans un local aéré, chauffé l'hiver, et leur température prise chaque jour à la même heure.

Nos expériences ont également utilisé :

— les *Simiens inférieurs*, chez lesquels l'inoculation était pratiquée dans un ganglion du méso-sigmoïde ;

— le *lapin*, et c'est alors un ganglion situé dans le mésentère au niveau de la première portion du duodénum, que nous choisissons ;

— le *chat*, enfin, dont l'un quelconque des nombreux ganglions mésentériques peut être utilisé.

Les germes provenaient de plusieurs souches de bacilles d'Eberth et de paratyphiques B, cette pluralité étant rendue nécessaire par l'inégale réceptivité de différentes espèces animales à l'infection.

Nous ne décrirons pas en détails les modalités cliniques réalisées au cours de cette expérimentation ; leurs caractéristiques, appuyées sur plus de 250 cas, ont été longuement exposées ailleurs.

Rappelons seulement que l'infection ainsi réalisée mérite souvent le nom de « *Fièvre typhoïde expérimentale* » puisque nous y retrouvons les principaux éléments du tableau de la dothiéntérie : incubation

latente d'une durée variable selon les espèces ; période d'invasion ; période d'état avec la fièvre, la diarrhée, l'abattement ; modifications humorales : c'est-à-dire présence dans le sang de bacilles décelables par l'ensemencement et apparition à la convalescence, dans les formes curables, de propriétés agglutinantes du sérum.

B) Lésions macroscopiques

Les lésions, constatées à l'autopsie, de ces animaux sont variables avec la susceptibilité de l'animal, la virulence des germes, la rapidité de l'évolution de l'affection réalisée. Mais elles sont d'habitude *extrêmement accentuées*.

De beaucoup les plus importantes et les plus constantes sont les altérations des ganglions mésentériques et de l'intestin.

1° *Les ganglions*, en effet, sont toujours énormes, congestionnés, souvent franchement hémorragiques. Les uns sont durs, les autres de consistance molle sont franchement nécrosés. Cet aspect n'est pas limité au territoire lymphatique voisinant le ganglion injecté qui est lui-même très tuméfié et hémorragique ; on l'observe habituellement sur toute la hauteur du mésentère.

2° *Au niveau de l'intestin grêle*, si l'intensité des lésions est variable, l'atteinte des formations lymphoïdes et la tendance hémorragique restent dans tous les cas les phénomènes essentiels. C'est ainsi que l'on constate parfois une congestion diffuse de la muqueuse, ecchymotique par places, avec une tuméfaction simple des plaques de Peyer.

Mais bien souvent les lésions sont infiniment plus significatives : des hémorragies diffuses se sont produites au niveau de la muqueuse et l'ouverture de l'intestin laisse échapper un liquide brunâtre fait de sang pour sa plus grande part ; parfois même *c'est du sang pur* qui emplit toute une anse intestinale. De même, les plaques de Peyer énormes, ramollies, hémorragiques, for-

ment sur la muqueuse de multiples saillies noirâtres et parfois une ulcération centrale profonde, taillée à pic, traduit l'élimination partielle de certaines d'entre elles. D'ailleurs, si les lésions sont très accentuées, la nécrose ne se limite plus aux formations lymphatiques et c'est sur des plages entières que la muqueuse boursoufflée, friable, détachée par endroits se montre sphacélée.

Le gros intestin présente des altérations semblables : tuméfaction ou nécrose des follicules isolés, hémorragies plus ou moins étendues de la muqueuse.

L'atteinte des autres viscères, pour être constante, n'arrive pourtant pas au même degré :

— *sur la rate*, le plus souvent énorme, congestionnée, on peut constater des taches noirâtres — témoins d'infarctus ;

— *sur le foie*, des plaques jaunâtres traduisent des îlots de nécrose ;

— *les surrénales* sont fréquemment hémorragiques ;

— *sur les reins et les poumons*, des lésions hémorragiques et nécrotiques s'observent, mais avec plus de rareté.

Sans nous attarder à cette description macroscopique, demandons plutôt à l'examen histologique de nous montrer, en même temps que les lésions des follicules intestinaux, les altérations profondes que subissent les vaisseaux de l'intestin.

C) Lésions histologiques

1° *Intestin grêle* : les altérations que révèle l'examen histologique de l'intestin, si elles sont variables dans leur gravité, obéissent pourtant avec une régularité remarquable à un type général dont les éléments constants et essentiels sont une nécrose des formations lymphoïdes et une endothéliite à différents degrés ; l'atteinte des autres éléments de la paroi intestinale est un phénomène accessoire.

a) FORMATIONS LYMPHOÏDES : les modifications dont le tissu adénoïde de l'intestin est le siège affectent différents types dont la succession peut être aisément suivie par les coupes histologiques ; visible aussi bien sur les follicules isolés que sur les follicules agminés, cette évolution est strictement parallèle aux altérations que l'examen macroscopique des plaques de Peyer avait montrées.

Le type le plus simple est caractérisé par une *hyperplasie du tissu lymphoïde* ; nous l'avons observé uniquement dans les formes atténuées ou prolongées au-delà d'une dizaine de jours et il témoigne certainement d'un processus de défense active.

Les follicules extraordinairement augmentés de volume forment alors au-dessus de la muscularis mucosæ de vastes îlots qui distendent la muqueuse et en décuplent l'épaisseur — cette tuméfaction est due pour une part importante à une infiltration par les *lymphocytes* qui se sont multipliés d'une façon diffuse — mais elle est liée également à la prolifération des *cellules réticulées* qui, avec leur noyau pâle, leur protoplasma volumineux, ovale ou polygonal sont manifestement en état d'hyperactivité. Nombre d'entre elles, extrêmement tuméfiées, bourrées de débris cellulaires ou de pigment ferrique, expriment à l'évidence une activité *macrophagique* ou *hématophagique*.

Cette hyperplasie n'est d'ailleurs pas limitée aux follicules clos et le plus souvent on note une infiltration plus ou moins discrète des espaces qui séparent entre eux les follicules.

A cette hyperplasie succède la *nécrose* : s'il arrive qu'on puisse la constater chez des animaux ayant succombé rapidement à l'infection, le plus souvent elle demande un certain temps pour se constituer : aussi l'avons-nous rencontrée d'une façon absolument constante chez les animaux morts après cinq ou six jours de maladie.

Elle débute par le *centre* du follicule et frappe d'abord avec prédilection les lymphocytes.

Sur une pièce prélevée à ce moment, on peut distinguer deux zones :

— une zone centrale nécrosée où ne persistent au milieu d'une substance d'aspect caséux que des débris méconnaissables de lymphocytes ainsi que des macrophages très altérés ;

— une zone périphérique où les lymphocytes devenus très rares sont tous dégénérés et où domine, par contre, une réaction macrophagique encore accentuée.

La nécrose progresse ensuite et finit par envahir en totalité le follicule qui est alors remplacé par une plaque caséuse contenant des débris cellulaires divers ; c'est à ce moment que se produit, par élimination de la portion centrale de cette masse, l'ulcération de la plaque de Peyer.

b) HÉMORRAGIES. — Nous avons vu la fréquence avec laquelle la simple inspection de l'intestin décelait d'abondantes *hémorragies* digestives.

Par l'examen histologique, on se rend mieux compte encore de leur constance et de leur diffusion.

Elles sont particulièrement importantes dans la muqueuse : elles infiltrent littéralement tous les interstices inter-glandulaires, remplissent la cavité des glandes et viennent fuser à la surface de la muqueuse où elles constituent une couche continue. Mais elles n'épargnent pas les autres tuniques de l'intestin et il n'est pas rare qu'elles forment de vastes épanchements dans la sous-muqueuse et des infiltrats interstitiels dans la musculuse.

Dans les cas où ces hémorragies sont moins abondantes on remarque qu'elles sont plus spécialement *cantonnées aux formations lymphoïdes*.

Le mécanisme de ces hémorragies apparaît clairement lorsqu'on examine systématiquement, sur des coupes sérieées, *les vaisseaux de la paroi intestinale* : ils présentent des lésions constantes.

c) ALTÉRATIONS VASCULAIRES. — α) *C'est au niveau des artérioles* que les lésions sont les plus frappantes : elles y réalisent tous les aspects de *l'endothéliite*.

La tufémaction des cellules endothéliales en représente le degré le plus atténué : elle n'en paraît pas moins carac-

téristique si on examine, par contraste, comme nous l'avons fait, les artérioles intestinales d'animaux sains ; car jamais on n'observe, chez ces derniers, cette irrégularité du contour endothélial, ce gonflement cytoplasmique qui oblige les cellules, tant elles paraissent à l'étroit, à se développer monstrueusement vers l'axe de l'artère. D'ailleurs cet aspect est le plus souvent associé aux suivants.

La prolifération endothéliale exprime un degré de plus dans l'inflammation : il se fait alors un véritable bourgeonnement aux dépens de la couche endothéliale ; l'examen des artères montre que leur cavité est plus ou moins encombrée par des cellules embryonnaires ; mais si on a soin de pratiquer des coupes sériees, on constate qu'il s'agit là d'un véritable bourgeonnement endothélial dont on peut facilement déceler le point d'implantation.

Cette endothéliite proliférante, qui est capable parfois de prendre un développement extraordinaire, est rarement isolée. Bien souvent des dépôts de fibrine, enserrant dans leurs mailles des leucocytes en abondance, témoignent déjà d'un début de thrombose.

La thrombose complète est, en effet, souvent une lésion contemporaine de la précédente : qu'il s'agisse de thrombose fibrineuse simple ou de thrombose fibrino-leucocytaire l'aspect n'en est pas moins typique.

La nécrose de la couche endothéliale est le degré le plus accentué, mais non pas le plus rare de cette endothéliite : parfois l'endothélium est encore en place et ce sont les *altérations du cytoplasme*, défaut de colorabilité, aspect vacuolaire et la *pycnose du noyau*, qui témoignent de l'état dégénératif. Parfois c'est sur un endothélium qui avait commencé à proliférer que les altérations nécrotiques apparaissent.

Enfin, dans les cas suraigus l'endothélium est entièrement détruit et ce sont ses débris méconnaissables qui gisent dans la cavité artérielle.

Ajoutons que nous avons parfois observé, au pourtour des artères de la sous-muqueuse, un *infiltrat inflammatoire* fait surtout de lymphocytes ; mais c'est là une éventualité assez exceptionnelle.

β) *Les altérations veineuses*, pour être moins suggestives que l'atteinte artériolaire, n'en sont pas moins très fréquentes.

Parfois c'est une simple *réaction vaso-motrice*, se traduisant par une extrême dilatation des veines dont la lumière est littéralement bourrée de globules rouges, aspect qui serait assez banal, mais qui tire de son intensité même une réelle signification.

Mais souvent c'est une *réaction inflammatoire* caractérisée de la paroi veineuse ; elle va de la simple *tuméfaction* endothéliale à la *thrombose* totale.

γ) *Enfin les capillaires*, spécialement ceux de la muqueuse, sont toujours très tuméfiés, congestionnés, parfois même oblitérés.

d) GLANDES MUQUEUSES. — Elles sont habituellement moins touchées que les éléments vasculaires et lymphoïdes.

Très souvent *leur intégrité est absolue* et contraste avec la nécrose déjà avancée d'un follicule voisin.

Parfois les cellules qui constituent le revêtement intestinal présentent des stigmates de *dégénérescence granulo-graisseuse* ; mais c'est toujours au voisinage d'un élément lymphoïde très altéré, comme s'il y avait eu une extension secondaire du processus destructif. Jamais, en tous cas, nous n'avons observé de nécrose de la muqueuse alors que les follicules étaient intacts.

Enfin, il arrive assez fréquemment que la muqueuse soit *complètement détruite* : il s'agissait alors toujours d'un processus suraigu frappant la paroi intestinale d'une façon massive.

e) SOUS-MUQUEUSE. — Le plus souvent elle apparaît, hormis l'atteinte vasculaire et les hémorragies, normale. Parfois très augmentée d'épaisseur par une infiltration œdémateuse, elle ne présente jamais d'infiltrat inflammatoire à lymphocytes ou à polynucléaires. Enfin la nécrose y est exceptionnelle.

Dans la musculuse et la séreuse cette remarquable intégrité est un phénomène encore plus frappant.

L'étude des lésions intestinales ne serait pas complète si nous n'insistions, pour finir, sur les corrélations que l'examen des coupes suggère avec évidence entre l'altération lymphoïde, les lésions vasculaires, les hémorragies.

1° Il y a, le plus souvent, un étroit parallélisme entre l'intensité des altérations vasculaires et lymphoïdes : une simple réaction hyperplasique du tissu adénoïde s'associe à une tuméfaction ou à une hyperplasie minime des endothéliums ; une nécrose des follicules va de pair avec une endothéliite thrombosante ou nécrotique.

2° L'atteinte veineuse est, en général, moins essentielle que l'atteinte artériolaire. Mais les deux se constituent et se développent d'une façon parallèle : une artériolite débutante est associée à une congestion veineuse simple ; accentuée, elle voisine avec des lésions d'endo et de thrombo-phlébite.

3° Surtout, il y a un lien indiscutable entre les hémorragies et les lésions vasculaires : on n'observe pas d'hémorragie importante sans atteinte des artères ; chez un même animal les zones hémorragiques sont celles où prédominent les altérations artérielles ; parfois on découvre, sur des coupes en série, le vaisseau qui a donné naissance à l'hémorragie, soit que l'existence autour d'une artère d'œdème, d'hématies et de quelques leucocytes témoigne déjà d'une intense diapédèse, soit même qu'une coupe heureusement orientée mette sous les yeux le point de départ artériel d'un infiltrat hématique.

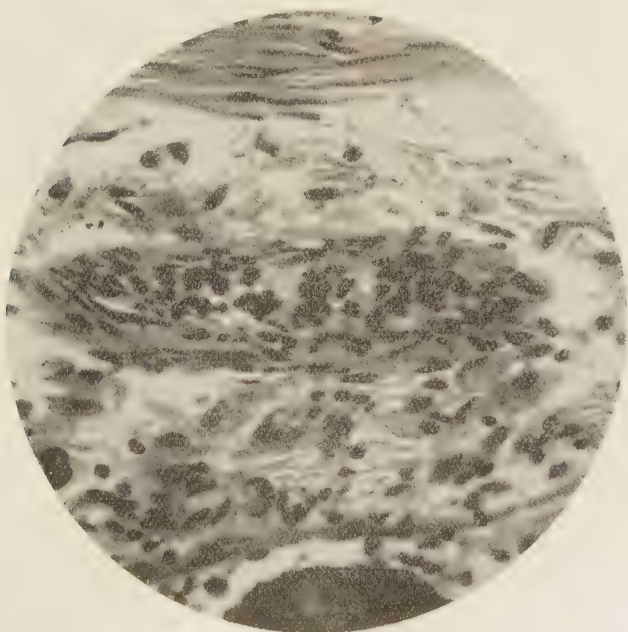
2) Nous en avons dit assez pour ne pas insister sur les lésions du gros intestin et de l'estomac :

moins fréquemment observées que les précédentes, elles n'en ont pas moins les mêmes caractères et objectivement nettement l'atteinte quasi-élective des formations lymphoïdes et des vaisseaux de ces deux organes.

3) Quant aux ganglions, l'intensité des modifications que l'examen macroscopique avait montrées laisse aisément préjuger de la qualité des lésions histologiques.



Volumineuse plaque de Peyer chez un cobaye partiellement immunisé après injection intraganglionnaire de bacilles paratyphiques B. Ulcération centrale.



Artériole intestinale d'un singe mort après injection intraganglionnaire de bacilles paratyphiques B vivants ; la lumière est comblée par l'hyperplasie des cellules endothéliales à noyau pycnotique.

Aussi trouve-t-on constamment une *hyperplasie* d'abord puis une *nécrose* des lymphocytes et des cellules de la trame,

une congestion veineuse extrême,

parfois, des *infiltrations hémorragiques* associées à des *altérations vasculaires*, frappant l'endothélium. Pourtant, il faut noter que les hémorragies interstitielles sont, en général, beaucoup moins abondantes qu'au niveau de l'intestin ; de même les lésions vasculaires n'arrivent jamais au degré que nous y avons observé.

*
**

Les constatations précédentes reposent sur un nombre très important d'examens anatomiques ; la similitude des résultats obtenus lorsque nous opérions dans des conditions d'expérimentation identique a pu nous convaincre de la constance des lésions. Aussi, plutôt que de les relater par le menu, choisirons-nous quelques exemples typiques.

Singe Cercopithécus Callithrix

Reçoit le 26 mai, dans un ganglion situé à l'intérieur du mésocôlon sigmoïde, 0 cc. 025 d'une culture en bouillon de bacilles paratyphiques B. Le 28, la température atteint 39°5 et le 29, 40°5, abattement très marqué, diarrhée ; le 30, prostration extrême, mort le 31.

A l'autopsie, on trouve une tuméfaction ganglionnaire généralisée du mésentère et du mésocôlon ; tous les lymphatiques mésentériques sont très dilatés ; sur l'iléon, on voit des follicules lymphatiques cerclés d'une hémorragie.

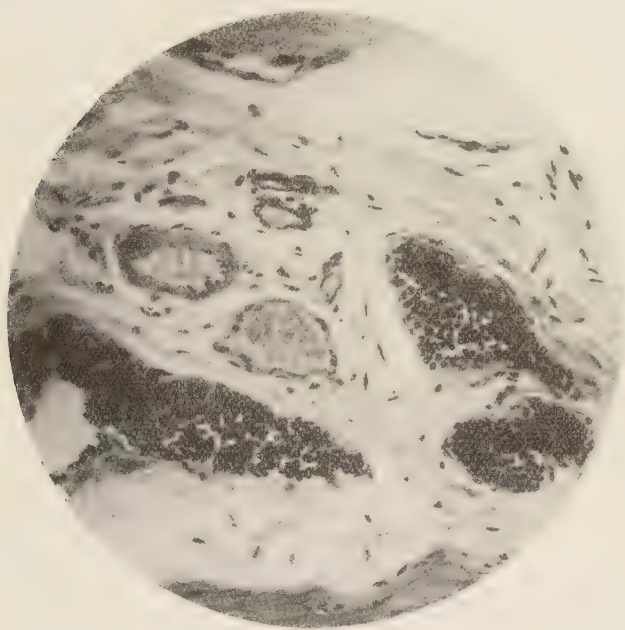
EXAMEN HISTOLOGIQUE de deux fragments de l'iléon :

1° *fragment* passant par une plaque de Peyer. Les follicules lymphatiques sont profondément dégénérés pour la plupart ; on peut distinguer trois zones : une zone centrale anhiste avec quelques débris cellulaires et les restes de l'infiltrat hémorragique ; une zone moyenne formée de lymphocytes détruits et de macrophages dont la plupart sont très altérés ; une zone périphérique où domine la réaction macrophagique. Certains follicules sont complètement détruits ; à leur voisinage la muqueuse, qui était ailleurs normale, est également nécrosée et réduite aux vestiges de quelques tubes glandulaires.

Les hémorragies interstitielles sont extrêmement abondantes et diffuses, formant par places de véritables lacs jusque dans la sous-muqueuse, elles sont pourtant prédominantes au niveau ou au voisinage immédiat des follicules.

Les lésions vasculaires sont importantes.

Les veines sont bourrées de sang et très dilatées ; plusieurs ont une tuméfaction nette de leur endothélium ; *les capillaires* sont très tuméfiés, tous remplis de globules rouges.



Dilatation et oblitération des chylifères de la sous-muqueuse chez un singe mort après injection intra-ganglionnaire de bacilles d'Eberth vivants.

Au niveau des artères (surtout dans la partie profonde de la muqueuse), on constate deux types d'endothéliite : d'une part, une endothéliite proliférante qui sur l'une des coupes réalise un véritable bourgeonnement ; d'autre part, une nécrose de l'endothélium qui détermine par places une véritable désintégration. L'examen de l'une de ces artères permet de saisir la relation qui unit les lésions artérielles et les hémorragies ; on voit, en effet, un infiltrat naître à son contact puis s'étendre de proche en proche pour constituer une vaste nappe sanguine.

Aucune réaction inflammatoire dans la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse sont normales ;

2° *fragment* passant en dehors d'un follicule :

— la muqueuse est intacte ;

— pas d'hémorragies ;

— pas de congestion veineuse ;

— au niveau des artères une notable tuméfaction de l'endothélium.

Les lymphatiques de la sous-muqueuse sont extraordinairement dilatés et bourrés de cellules.

L'étude de cette coupe illustre quelques-uns des points que nous avons signalés plus haut :

— l'intégrité de l'intestin en dehors des zones adénoïdiennes ;

— la prédominance des lésions au niveau des éléments lymphoïdes et vasculaires ;

— la coexistence au niveau des endothéliums vasculaires de prolifération et de nécrose ;

-- la naissance et le mode d'extension des hémorragies.

Nous devons d'autre part rappeler que des lésions anatomiques aussi accentuées avaient été obtenues avec une *dose minime de bacilles*.

Il en est de même dans l'observation suivante :

Singe *Cercophithécus Callithrix*

Le 10 octobre, introduction dans un ganglion du gros intestin d'une émulsion de bacilles d'Eberth à la dose de 0 cc. 03.

Le 15, diarrhée et température.

Le 20, abattement et ascension thermique progressive ; mort le 21.

Autopsie : multiples ganglions dans le mésocôlon ; le ganglion inoculé est hémorragique ; le gros intestin est normal ; sur l'intestin grêle on relève un boursoufflement et un effriement de la muqueuse sur de larges zones arrondies.

Taches jaunes sur le foie. Rate tuméfiée.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'ILÉON : la muqueuse présente des signes de dégénérescence cellulaire n'atteignant pourtant pas la nécrose totale.

On ne voit pas de formations lymphoïdes.

Les hémorragies interstitielles sont très abondantes, surtout dans la muqueuse.

Les vaisseaux sont notablement altérés : *les veines* offrent fréquemment un aspect typique de thrombose fibrino-leucocytaire, complète pour les uns, en voie de constitution pour les autres.

Au niveau *des artérioles* de la muqueuse et de la sous-muqueuse, *endothéliite proliférante* des plus nettes avec bourgeonnements embryonnaires multiples. Il n'y a pas de nécrose de cellules endothéliales.

Les lymphatiques sont très dilatés et complètement obli-térés par des leucocytes.

Il est intéressant de constater par cette observation que si les Simiens inférieurs sont moins sensibles à l'Eberth qu'au paratyphique B, les lésions anatomiques sont très analogues dans les deux cas.

Notons surtout *la longue évolution* de l'infection réa-lisée : la mort n'est survenue que le 11^e jour ; ainsi a pu se produire encore plus nettement que dans les cas précédents un développement hyperplasique des endothéliums.

Il est possible de diminuer la sensibilité des animaux aux inoculations intra-ganglionnaires de bacilles d'Eberth ou paratyphiques ; il suffit pour cela de pratiquer préalablement une injection sous-cutanée d'un extrait des albumines microbiennes homologues.

La vaccination ne sera pas toujours totalement efficace ; pourtant l'injection intra-ganglionnaire des bacilles virulents produit souvent alors une infection prolongée n'entraînant qu'une mort tardive.

Fait plus remarquable, à l'examen histologique il n'y a pas ou presque pas de nécrose des follicules ; bien au contraire le tissu réticulé est le siège d'un processus hyperplasique qui témoigne de son activité défensive.

Les hémorragies, on ne s'en étonnera pas, sont minim-es et les altérations vasculaires toujours atténuées.

Les deux observations suivantes qui concernent des cobayes méritent donc d'être opposées aux deux précédentes :

Cobaye 61-32

Vacciné en juillet par 7 injections sous-cutanées d'endotoxine paratyphique B, atténuée par contact prolongé avec du formol à 30 0/0.

Le 9 octobre, inoculation du ganglion iléo-cæcal avec 1/20.000.000 de cc. de culture en bouillon de paratyphique B virulent. Mort le 23 octobre, *au 14^e jour*.

A l'autopsie, énorme tuméfaction de plaques de Peyer ; grosses lésions dégénératives du foie ; rate énorme.

EXAMEN HISTOLOGIQUE de l'iléon au niveau d'une plaque de Peyer : glandes muqueuses normales ; pas d'hémorragies interstitielles.

Veines très congestionnées.

Légère tuméfaction des endothéliums vasculaires.

Enorme hyperplasie des follicules lymphoïdes due surtout à une prolifération extrême des cellules réticulées.

Nombreux macrophages contenant de multiples débris cellulaires et du pigment ocre.

Peu de nécrose ; si elle existe elle est minime, réduite à la portion centrale du follicule et ne touche que les lymphocytes.

Cobaye 61-76

Vacciné du 31 juillet au 30 septembre par des injections croissantes d'endotoxines paratyphiques B formolées. — Le 2 octobre, injection dans un ganglion iléo-cæcal de 1/10.000.000 de cc. de paratyphique B virulent ; mort le 16 octobre *au bout de 14 jours*.

Autopsie : tuméfaction considérable des plaques de Peyer.

Présence dans le mésentère de nombreux ganglions tuméfiés et congestionnés. Plusieurs plaques de Peyer ont un aspect hémorragique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE d'une plaque de Peyer :

— la muqueuse est intacte.

— follicules lymphoïdes extrêmement augmentés de volume. Cette hyperplasie porte à la fois sur les lymphocytes et sur les cellules réticulées. Il n'y a aucun aspect dégénératif.

— quelques hémorragies interstitielles spécialement au niveau des follicules.

— les veines sont très congestionnées.

— au niveau des artères les cellules endothéliales sont très tuméfiées.

— sous-muqueuse normale.

*
**

La lecture des pages précédentes fournit matière, nous semble-t-il, à quelques constatations.

On ne peut s'empêcher tout d'abord de reconnaître la supériorité des résultats que nous avons obtenus sur ceux de nos devanciers: qu'il s'agisse des lésions macroscopiques ou des altérations histologiques, l'inoculation de germes virulents dans les ganglions mésentériques reproduit fidèlement les lésions majeures observées dans la dothiéntérie. Les résultats ont d'autant plus de signification qu'il a suffi des doses minimales inférieures à 0 cc. 5 pour les réaliser.

Mais il y a plus : les hémorragies intestinales que nous observons si fréquemment chez nos animaux s'associent constamment à des altérations vasculaires de la paroi qui portent essentiellement sur l'endothélium des artérioles. Après avoir vérifié maintes fois cette corrélation nous pouvons conclure nettement que c'est cette *endothéliite qui doit être jugée responsable des entérorragies.*

Et si maintenant nous reportant en arrière nous envisageons à nouveau le problème que nous avons soulevé à propos des hémorragies de la dothiéntérie, une conclusion vient à l'esprit : si nous constatons chez l'animal, associées à l'ensemble des lésions anatomiques caractéristiques de l'infection typhique, des altérations vasculaires indiscutablement responsables des hémorragies, si nous retrouvons chez l'homme les mêmes altérations vasculaires, ne sommes-nous pas en droit de répondre que chez l'homme comme chez l'animal c'est dans les altérations des vaisseaux que réside la cause des hémorragies ?

*
**

Mais un autre problème se pose maintenant : celui de savoir par quel processus ces microbes qui, injectés dans un ganglion y végètent pendant toute la maladie, réalisent les importantes lésions intestinales que l'on connaît. Une *toxine* secrétée par les corps microbiens ne jouerait-elle pas ce rôle ? En d'autres termes peut-on reproduire les lésions précédentes et en particulier les hémorragies intestinales par l'injection à l'animal d'une *toxine typhique* ?

CHAPITRE II

REPRODUCTION DES LÉSIONS PRÉCÉDENTES PAR INJECTION D'ENDOTOXINES TYPHO-PARATYPHIQUES

A) Les toxines typhiques et paratyphiques

Il y a longtemps que l'on a essayé d'extraire et d'utiliser pour l'expérimentation des poisons sécrétés par les germes du groupe typhique. Rappelons sans détailler les techniques que les premiers expérimentateurs (SANARELLI, CHANTEMESSE, MORESCHI, KRAUSS et STENITZER, RODET, IOSHIOKA) se servirent des *poisons solubles* diffusés par les germes dans le milieu environnant, en recueillant le liquide obtenu par filtration des bouillons de culture. Ultérieurement, d'autres auteurs (CONRADI, BALTHAZARD, GRASSET et GORY, MACFAYDEN et BOWLAND, BESREDKA, GROSS) s'adressèrent aux poisons intraprotoplasmiques extraits par dislocation mécanique des corps microbiens c'est-à-dire aux *endotoxines*.

Pourtant les réalisations n'ont pas toujours été probantes : les signes cliniques de l'infection n'avaient aucune relation avec ceux de la dothiéntérie, et les altérations anatomiques restaient le plus souvent banales et discrètes. C'est exceptionnellement que l'on trouvait à l'autopsie des lésions plus significatives telles que l'hypertrophie de la rate, la congestion de la paroi intestinale, la tuméfaction des follicules clos (SANARELLI, BALTHAZARD). Quant aux lésions hémorragiques digestives, seul IOSHIOKA parvenait à les produire.

Mais dans tous ces cas, la dose de toxine utilisée était toujours très élevée : de l'ordre de 0 cc. 5 à 1 cc. par 100 gr. d'animal.

Or, il est possible, comme M. REILLY et ses collaborateurs l'ont montré, de reproduire avec une dose minime d'endotoxine extraite de souches sélectionnées les éléments anatomo-cliniques essentiels de la dothiéntérie, y compris les hémorragies digestives.

B) Technique d'expérimentation

Les endotoxines que nous avons utilisées avaient été extraites selon la méthode de BESREDKA en partant de souches microbiennes choisies comme particulièrement virulentes.

La technique d'extraction est la suivante : après broyage prolongé pendant 1 h. 1/2 dans un mortier d'agate, une culture des microbes sur gélose est desséchée par le vide ; du chlorure de sodium lui est ajouté, dans la proportion de 40 0/0 du poids des microbes. Le mélange est repris avec de l'eau légèrement alcaline dont le pH est à 7,8, de façon à ce que la solution soit isotonique. Cette solution est laissée pendant 24 heures à la glacière. Centrifugée ensuite, elle laisse surnager un liquide opalescent qui constitue l'*endotoxine*.

Ainsi préparée, cette endotoxine se montre chez le cobaye beaucoup plus active par *injection intracardiaque* : par cette voie en effet, qu'il s'agisse d'endotoxines Eberthiennes ou para B, les deux que nous avons utilisées, une dose ne dépassant pas 0 cc. 3 entraîne constamment la mort rapide d'un cobaye adulte de 400 à 450 gr.

C) Lésions anatomiques

Elles offrent une telle similitude avec celles que nous avons décrites au chapitre précédent que nous pouvons nous contenter de les résumer rapidement.

A l'*autopsie* les lésions hémorragiques de l'intestin grêle sont extrêmement fréquentes, allant des taches ecchymotiques disséminées aux hémorragies diffuses capables de remplir de sang pur la totalité d'une anse.

Les plaques de Peyer sont tuméfiées, parfois énormes et ramollies, parfois ulcérées en leur centre.

Même intensité des lésions gastriques, qu'elles soient simplement hémorragiques ou ulcéro-hémorragiques. Le gros intestin par contre est le plus souvent intact, alors que par injection intrapéritonéale d'endotoxine la nécrose hémorragique de ses formations lymphoïdes est constante. Enfin la tuméfaction diffuse souvent hémorragique des ganglions du mésentère, les taches de nécrose hépatique, la tuméfaction énorme de la rate complètent la ressemblance avec les lésions réalisées par l'injection intra-ganglionnaire de germes virulents.

Sur le plan histologique, il en est de même. On retrouve constamment l'atteinte élective des formations adénoïdiennes et des vaisseaux de la paroi intestinale. Au niveau des premières, le processus toxique s'il agit avec une certaine modération détermine une *réaction hyperplasique* ; si son action est plus brutale ou plus profonde, la *nécrose* survient ; un processus de *lymphangite* intestinale l'accompagne fréquemment. Des *hémorragies* digestives, très fréquentes, sont étroitement liées à un processus d'*endothéliite proliférante, thrombosante ou nécrosante* des artérioles, associé à une *atteinte veineuse* à type de congestion, d'endophlébite ou de thrombophlébite. Par contre, l'altération des éléments glandulaires de la muqueuse est inconstante et ne se produit que si le processus nécrotique, né au niveau des follicules, s'étend secondairement.

Ces lésions s'observent aussi bien au niveau de l'estomac qu'au niveau de l'intestin grêle.

La relation complète de nos observations nous entraînerait nécessairement à des redites superflues. Nous ferons donc un choix parmi nos comptes-rendus, reproduisant seulement à titre d'exemple les plus caractéristiques.

Cobaye 4-44. Poids 350 gr.

Reçoit par voie intra-cardiaque 0 cc. 3 d'endotoxine typhique ; mort 24 heures après.

A l'autopsie : intestin grêle congestionné sur toute son étendue ; par places, infiltrats hémorragiques. Plusieurs plaques de Peyer hémorragiques. Ganglions mésentériques très tuméfiés de couleur rougeâtre.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'ILÉON. — La muqueuse est intacte sur presque toute l'étendue de la coupe ; en deux points, zone de nécrose accentuée mais strictement limitée. Par contre, les travées glandulaires sont en tous points dissociées par des *infiltrats hémorragiques*.

La sous-muqueuse est très élargie, ses mailles sont distendues, mais elle ne présente aucun infiltrat inflammatoire.

On ne voit pas sur cette coupe de follicule clos, mais les *formations réticulées* qui s'étendent à la base des tubes glandulaires sont en état d'hyperplasie manifeste comme l'indique l'abondance des *cellules réticulaires* tuméfiées.

Les veines très dilatées présentent une congestion anormale.

Les capillaires de la muqueuse, très tuméfiés, sont pleins de globules rouges.

Les artérioles présentent une tuméfaction nette de leur endothélium ; à leur pourtour on constate fréquemment l'existence d'un manchon leucocytaire.

Ces altérations artériolaires existent aussi bien au niveau de la sous-muqueuse que de la muqueuse.

La musculuse et la séreuse sont normales.

Cette pièce nous offre un exemple de *lésion vasculaire* à son début, caractérisée essentiellement par la *congestion veineuse* associée à une *tuméfaction* de l'endothélium artériolaire.

Il faut noter également l'association de ces lésions vasculaires encore simples à l'hyperplasie du tissu réticulé.

**

L'expérience suivante met en évidence les lésions réalisées par une imprégnation toxique plus accentuée.

Cobaye 0-213. Poids 370 gr.

Reçoit par voie intracardiaque une dose de 0 cc. 3 d'endotoxine typhique.

Mort au bout de douze heures.

Autopsie : tuméfaction des ganglions mésentériques. Infiltrat hémorragique de l'intestin.

EXAMEN HISTOLOGIQUE de l'intestin grêle :

La muqueuse offre des lésions accentuées : des hémorragies diffuses l'infiltrant sur toute sa hauteur. En surface s'étend un abondant dépôt de fibrine, de globules rouges et de débris tissulaires divers.

La plupart des tubes glandulaires présentent des lésions dégénératives.

En un point, la muqueuse nécrosée a été éliminée, laissant une *ulcération* qui est en fait comblée par les éléments nécrosés ; elle laisse intacte la *muscularis mucosæ*.

Il n'y a pas d'hyperplasie notable du tissu lymphoïde.

La sous-muqueuse est normale ; on observe seulement quelques cellules mobiles clairessemées.

Les vaisseaux présentent de grosses lésions, ceux de la sous-muqueuse, comme ceux de la muqueuse.

Les capillaires ont une paroi très tuméfiée ; fréquemment ils sont thrombosés.

Les veines présentent deux types de lésions :

— congestion extrêmement accentuée : leur lumière très dilatée est bourrée de globules rouges ;

— *début de thrombose* : la lumière contient alors un caillot de fibrine, déjà envahi par quelques cellules embryonnaires.

Les cellules endothéliales sont très tuméfiées.

Au niveau des artères, l'endothéliite se traduit tantôt par une tuméfaction cellulaire, tantôt par une hyperplasie de l'endothélium. On peut voir alors dans la lumière un dépôt fibrineux dont les mailles englobent des cellules mobiles et quelques cellules embryonnaires.

Au pourtour des artères de la sous-muqueuse s'étale une petite zone d'œdème englobant des polynucléaires, des lymphocytes et des globules rouges en abondance.

Dans cette observation nous trouvons donc un degré déjà accentué dans les lésions : la muqueuse présente des altérations non seulement *hémorragiques*, mais encore *nécrotiques*. Le tissu réticulé n'a pas le temps de réagir contre l'agression toxique ; par contre les vaisseaux offrent un aspect *d'endothéliite proliférante* et déjà *thrombosante*.



L'observation suivante nous montre un degré de plus dans l'atteinte artériolaire.

Cobaye 5. Poids 325 gr.

Reçoit par voie intra-cardiaque 0 cc. 3 d'endotoxine paratyphique B. Mort au bout de 8 heures.

A l'autopsie : sur l'estomac petites zones congestives avec piqueté hémorragique. Sur l'intestin zones hémorragiques disséminées ; pas de plaque de Peyer visible.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *La muqueuse* n'est pas altérée ; elle est seulement envahie d'une façon diffuse par des hémorragies interstitielles.

La sous-muqueuse est normale.

On ne voit pas sur la coupe de formations lymphoïdes.

Les veines sont peu congestionnées, peu dilatées ; par contre, leur endothélium est constamment tuméfié et l'une d'elles offre une thrombose fibrineuse nette avec présence de pigment ocre.

L'artériolite est du type nécrotique : au minimum c'est un aspect atrophique des cellules endothéliales dont le noyau est irrégulier, pycnotique ; plus souvent, l'endothélium détruit en totalité est presque complètement détaché et pend dans la cavité.

Au niveau des artérioles assez grosses, *la média* mal colorable présente un aspect hyalin.

Agression extrêmement brutale, lésions vasculaires du type suraigu, tels sont les éléments de cette observation. On ne manquera pas d'être frappé par le contraste entre l'intégrité de la muqueuse et l'extrême altération des vaisseaux. Ce fait indique déjà nettement la fragilité spéciale des vaisseaux devant la toxine, notion dont nous verrons plus loin l'intérêt pathogénique.

Il faut noter également le type affecté par les lésions veineuses : à la simple congestion qui est le lot habituel des formes aiguës, tend à se substituer ici une altération de l'endothélium veineux lui-même.

*
**

Nous avons signalé plus haut la constance *des lésions ulcéro-hémorragique de l'estomac*, l'observation suivante nous en apporte un exemple :

Cobaye 335. Poids 400 gr.

Injection intracardiaque de 0 cc. 2 d'endotoxine typhique. Mort le lendemain.

A l'autopsie : nombreuses érosions hémorragiques de l'estomac ; congestion de l'intestin avec tuméfaction des plaques de Peyer.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'ESTOMAC : au niveau de la muqueuse, hémorragie extraordinairement importante ; tous les tubes glandulaires sont bourrés de sang. La surface est recouverte d'un épais dépôt fibrino-hématique.

Une ulcération est visible sur la coupe ; à son niveau la muqueuse est détruite sur toute sa hauteur ; à son voisinage lésions dégénératives progressivement décroissantes.

La sous-muqueuse est distendue par de l'œdème mais il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire.

Les lésions veineuses sont prédominantes : on est frappé par une énorme dilatation allant de pair avec une intense congestion. L'endothélium veineux est habituellement tuméfié ; parfois se dessine une prolifération endoveineuse ; en plusieurs points aspect de thrombose fibrino-leucocytaire.

Les lésions artérielles ne manquent pas : les artères importantes présentent une tuméfaction endothéliale importante ; sur les petites on observe un aspect dégénératif avec pycnose nucléaire.

Les capillaires sont tous très tuméfiés.

Les lymphatiques extrêmement dilatés sont bourrés de cellules et présentent une tuméfaction endothéliale.

Les lésions, on le voit, sont calquées sur celles de l'observation précédente. Insistons seulement ici sur l'importance des lésions gastriques en face des lésions intestinales ; et surtout sur l'association aux ulcérations de la muqueuse de lésions de *phlébite* et de *lymphangite* typhiques, dont le rôle ne paraît pas pouvoir être négligé.

*
**

Si la voie intra-cardiaque est indispensable pour obtenir chez le cobaye les altérations intestinales caractéristiques, l'injection sous-cutanée (ou intra-musculaire) est capable chez d'autres animaux de donner des résultats aussi remarquables.

L'observation suivante met en évidence cette sensibilité particulière des *Solipèdes* que BESREDKA, GRASSET, REILLY avaient déjà signalée.

Ane VI

Injection intramusculaire à la dose de 20 cc. d'une solution de protéines typhiques débarrassée par chauffage à 80° de ses nucléoprotéides. L'animal, très malade au bout de 12 heures, meurt au bout de 24 heures.

A l'autopsie, on relève les lésions suivantes :

la région iléo-cæcale est très congestionnée ; par places la muqueuse est complètement infiltrée de sang ; ailleurs la surface s'effrite à la moindre traction ;

les plaques de Peyer sont très tuméfiées et l'aspect hémorragique est maximum à leur niveau ;

le mésentère présente de volumineuses adénopathies.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'INTESTIN : la muqueuse ne présente pas d'ulcération ni même de nécrose notable au niveau où a été pratiquée la coupe. Par contre elle est totalement infiltrée de sang.

Il n'y a pas de follicule visible sur la coupe, mais la portion immédiatement sous-jacente à la muscularis mucosæ est envahie par des lymphocytes et des cellules réticulées. Ces dernières présentent fréquemment le type hémato-phagique.

Les capillaires sont pleins de sang, les veines dilatées et congestionnées.

Les lésions artérielles sont caractérisées par une tuméfaction endothéliale extrême ; dans la lumière, de la fibrine enserre dans ses mailles de nombreux leucocytes. En un point une thrombose fibrineuse se dessine.

Ailleurs une artère et sa veine sont complètement environnées d'un infiltrat cellulaire composé d'hématies, de polynucléaires et de lymphocytes qui baignent dans de l'œdème et sont entourés d'un dépôt fibrineux important.

Cet aspect tout à fait typique d'une altération moyenne uniquement hémorragique et pas du tout nécrotique, est à rapprocher de l'une des observations précédentes (Cobaye 0.213). Nous y retrouvons en effet l'endothéliite avec tuméfaction cellulaire, la thrombose à son début, les infiltrats fibrino-leucocytaires autour des vaisseaux. Il est certain d'ailleurs que si notre coupe avait porté sur une des zones de l'intestin que l'examen macroscopique avait montrées tellement altérées, nous eussions observé des dégâts beaucoup plus accentués, ce qui n'est pas pour nous étonner, sachant que, dans la dothiéntérie, les lésions n'offrent pas partout au même moment, un degré identique.

*
**

Les observations que nous avons relatées jusqu'ici nous ont permis de décrire des lésions artérielles de gravité variable mais toujours d'évolution aiguë ou suraiguë chez des animaux dont la sensibilité pour le poison avait été respectée.

Or, il est possible, comme l'a montré M. REILLY, de *vacciner des animaux* par des injections d'endotoxine dont la toxicité a été atténuée par un contact prolongé avec le formol. L'observation suivante, concernant un jeune cheval qui avait été vacciné, d'une façon insuffisante il est vrai, montre qu'il est possible d'observer ainsi des lésions artérielles *du type subaigu*.

OBSERVATION. — *Un jeune cheval de 18 mois* reçoit le 27 novembre par voie sous-cutanée 80 cc. d'endotoxine para B formolée depuis 45 jours. L'injection est bien supportée.

Le 24 janvier, il reçoit par la même voie 80 cc. d'endotoxine para B formolée seulement depuis 21 jours. Dès le lendemain abattement, mauvais état général qui s'aggrave jusqu'au 9^e jour où la mort survient.

A l'autopsie : à l'ouverture, l'intestin est rempli de sang presque pur ; la paroi du cæcum et du côlon présente en de nombreux points d'énormes nappes hémorragiques interstitielles.

Les plaques de Peyer sont très altérées ; les unes très boursoufflées, noirâtres, sont infiltrées de sang. D'autres sont entourées d'une nappe hémorragique indiscutablement née à leur niveau. D'autres enfin présentent à leur centre une ulcération profonde, arrondie, à bords taillés à pic.

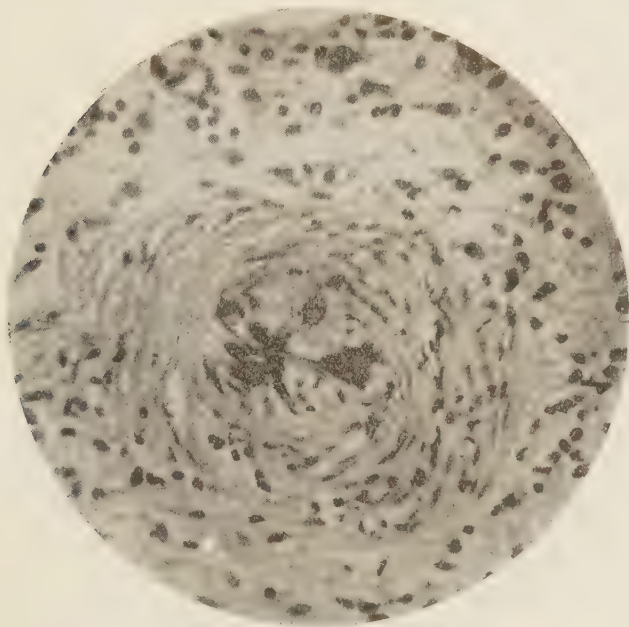
Les ganglions satellites sont congestionnés mais d'un volume assez modéré.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : *la muqueuse* est normale, les tubes glandulaires ne sont nullement dégénérés, on trouve seulement dans leurs interstices des infiltrats de globules rouges pas très abondants, mais très altérés.

La sous-muqueuse ne présente pas d'infiltrat inflammatoire.

Les formations lymphoïdes sont par contre très modifiées : dans la majeure partie du fragment observé elles sont en état d'hyperplasie nette ; mêlées à des lymphocytes, on observe de très nombreuses cellules réticulaires offrant fréquemment des figures hémato-phagiques.

En un point un follicule est *frappé de nécrose* ; sa partie centrale est occupée par une substance d'aspect caséux ; elle est entourée d'une zone de nécrose moins avancée où s'observent encore des éléments cellulaires altérés à la périphérie. Les lymphocytes sont plus nombreux, mais très dégénérés. Les cellules de la trame ont mieux résisté et présentent encore un aspect vivace.



Intestin grêle d'un cheval de 18 mois mort après injection sous-cutanée d'endotoxine para B formolée ; oblitération artérielle complète par une substance anhiste parsemée de débris hématisques.

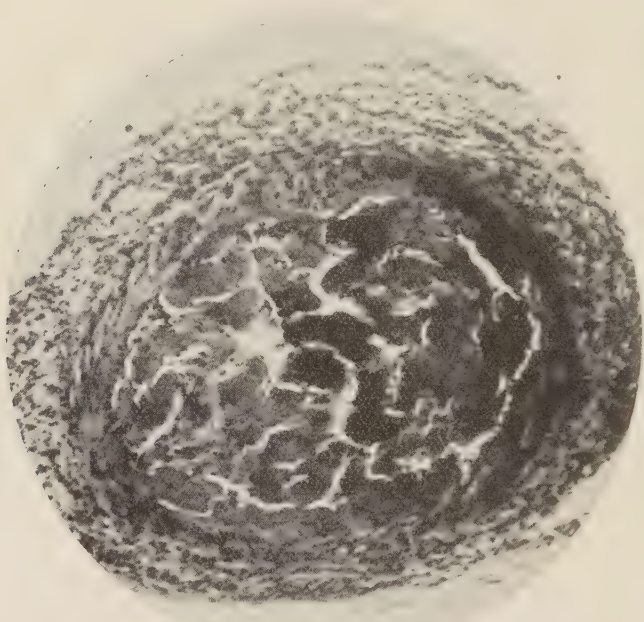
Les veines sont très congestionnées, mais leur endothélium est normal.

Toutes les artères sont oblitérées par des thromboses plus ou moins anciennes :

L'une de ces thromboses est *récente* : la lumière est complètement oblitérée par un caillot non encore organisé ; les hématies ont été détruites en totalité ; quelques leucocytes sont enserrés dans des mailles de fibrine, mais on n'observe pas de cellule embryonnaire.

Toutes les autres artères (au nombre d'une douzaine sur

la coupe) sont oblitérées par une thrombose en voie d'organisation ; la lumière est bouchée par un amas de composition variable : tantôt, c'est une substance anhiste, bourrée de débris hémoglobiniques et contenant encore le noyau altéré de quelques leucocytes ; tantôt c'est un caillot déjà organisé, constitué par des assises concentriques de tissu conjonctif jeune d'où tout leucocyte a disparu, mais où l'on aperçoit des fibroblastes.



Même animal que la figure précédente. Thrombose récente d'une artère de la sous-muqueuse.

La couche sousendothéliale très augmentée est formée d'un tissu mucoïde.

La limitante élastique interne se montre à la faveur des colorations électives très épaissie et dissociée.

La couche musculaire est également très hypertrophiée.

Cette observation nous paraît intéressante à plus d'un titre : elle montre que la sensibilité des éléments vasculaires et lymphoïdes à la toxine n'est pas l'apanage des formes aiguës.

Elle nous fournit un type nouveau d'artérite typhique : *l'artérite sténosante* ; le jeune âge de l'animal (18 mois) ne permet pas, en effet, de la considérer comme le témoin d'une artério-sclérose ancienne. Ainsi est mise en lumière la variété de l'aptitude réactionnelle des endothéliums vasculaires au facteur toxique. Bien plus, le voisinage des lésions plus ou moins évoluées permet de suivre les étapes d'une oblitération par thrombose. Enfin cette observation nous apporte une reproduction fidèle des altérations lymphoïdes dont nous avons suivi dans l'infection humaine les stades successifs : hyperplasie d'abord, nécrose parcellaire ensuite, enfin ulcération.

Que nous utilisions l'inoculation intra-ganglionnaire de germes virulents ou que nous ayons recours à l'injection intra-cardiaque d'endotoxine, les altérations intestinales, on le voit, sont similaires. Ces lésions sont donc liées non pas à la virulence du microbe lui-même, mais à la *propriété qu'il a de sécréter une toxine*. Si des microbes vivants, déposés dans un ganglion du mésentère, peuvent se répandre dans tout l'organisme par septicémie, dans la genèse des lésions intestinales c'est leur *pouvoir toxigène seul* qui intervient (REILLY).

Dès lors, une contre-épreuve s'impose qui consiste à déposer dans un ganglion des germes non plus vivants, mais préalablement *tués par lyse* ou par chauffage. Les corps microbiens ne tarderont pas alors à être détruits ; leur désintégration va libérer l'endotoxine et si c'est elle qui est responsable des lésions de l'intestin, ces lésions seront reproduites avec leurs modalités essentielles. Les observations suivantes apportent la confirmation de cette hypothèse.

CHAPITRE III

INOCULATION DE BACILLES TUÉS DANS LES GANGLIONS MÉSENTÉRIQUES

Cobaye 6

Injection dans le ganglion iléo-cæcal à la dose de 2/10 cc. d'une émulsion dense de paratyphiques B, chauffée à 60° pendant une heure.

Mort en 24 heures.

A l'autopsie la muqueuse gastrique porte de nombreux infiltrats hémorragiques ; l'intestin grêle congestionné sur toute son étendue présente en de nombreuses régions de larges taches ecchymotiques ; il en est de même sur le gros intestin.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'ILÉON : Les glandes muqueuses sont intactes ; les éléments lymphoïdes présentent un aspect nécrotique très accentué ; au centre des follicules on observe quelques plages de substances amorphes. Ailleurs, importante dégénérescence nucléaire des lymphocytes à type de pycnose ou de karyorrhexie ; les cellules réticulées sont moins touchées. Il y a peu de macrophagie.

Hémorragies en nappe au niveau de la sous-muqueuse et de la séreuse ; lacs sanguins disséminés à l'intérieur et au pourtour des follicules, prédominant au voisinage des zones de nécrose.

Les veines sont extrêmement dilatées et congestionnées.

Au niveau des *artères*, endothéliite caractérisée pour certaines d'entre elles par une tuméfaction et une hyperplasie des cellules, pour d'autres par un début de nécrose visible surtout au niveau des noyaux qui sont boursoufflés ou pycnotiques avec hypercolorabilité. D'assez nombreuses cellules endothéliales détachées sont retrouvées dans la lumière.

Cobaye 95

Injection dans le ganglion iléo-cæcal de paratyphiques B lysés à la dose de 3/10 de cc. Mort le lendemain.

Grosses lésions hémorragiques de l'estomac et de l'intestin grêle par plaques disséminées.

Pas de nécrose ni d'ulcération de la muqueuse.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'INTESTIN : la muqueuse est indemne ; les follicules présentent en leur centre un début de nécrose et des hémorragies ; à leur périphérie on note une hyperplasie notable avec importante réaction macrophagique.

Des infiltrats hématiques sont disséminés partout ; sur l'une des coupes un énorme épanchement hémorragique distend la sous-muqueuse et soulève la muqueuse.

La congestion et la dilatation *veineuse* sont extrêmes ; elles sont parfois remplacées par une thrombose fibrino-leucocytaire plus ou moins complète.

En un point, une veine désunie laisse échapper autour d'elle un flot de globules rouges.

L'endothéliite des artères est très accusée ; aucune prolifération mais de fréquentes dégénérescences cellulaires avec, par endroits, chute complète de l'endothélium.



Au cours de ces recherches nous n'avions pas manqué de constater que la voie d'inoculation de l'endotoxine est un élément essentiel dans l'apparition des hémorragies intestinales comme des autres lésions typhiques. Totale-ment inopérante, en effet, chez la plupart des animaux par voie sous-cutanée, cette endotoxine est remarquable-ment active quand elle est introduite dans la circulation générale. Il faut en déduire qu'elle ne peut manifester cette action que si elle a atteint certains centres et s'y est fixée ; il est vraisemblable que chez les animaux insensibles à la voie sous-cutanée le poison est détruit avant d'avoir pu gagner cette zone favorable.

Comme cela a été rapporté ailleurs, l'efficacité constante et remarquable de l'endotoxine lorsqu'elle est élaborée à partir des ganglions mésentériques par des germes qu'on y avait déposés, nous a amenés à penser que

la toxine agissait peut-être dans tous les cas par *imprégnation du système neuro-végétatif de l'abdomen*.

On concevrait alors que ce fut l'irritation toxique du système sympathique qui fut responsable des lésions adénoïdiennes comme des lésions vasculaires de l'intestin.

CHAPITRE IV

INJECTION D'ENDOTOXINE AU NIVEAU DU SYMPATHIQUE ABDOMINAL

Dans cette partie de nos recherches nous avons injecté chez toute une série d'animaux, au contact immédiat du tronc du splanchnique gauche, une dose d'endotoxine typhique ou paratyphique minime, toujours très inférieure aux quantités que nous avons utilisées par voie intra-cardiaque.

Les résultats ont été démonstratifs : toutes les lésions caractéristiques de la fièvre typhoïde ont pu être facilement reproduites avec toutes leurs modalités. Cette similitude est à ce point parfaite sur le plan macroscopique comme sur le plan histologique que, sur le seul examen des pièces ou des coupes, il est impossible d'apprécier si les dégâts ont été réalisés avec une injection intra-cardiaque ou péri-splanchnique.

L'autopsie de nos animaux, dont la survie ne dépassait pas habituellement quelques heures, nous a montré en effet constamment une hypertrophie des ganglions mésentériques associée à une tuméfaction considérable des plaques de Peyer. La tendance nécrosante est habituellement très accentuée : le ramollissement des plaques, leur ulcération, peuvent s'accompagner d'une destruction étendue de l'épithélium intestinal.

Mais ce qui nous a surtout frappés c'est l'extraordinaire tendance *hémorragique* de ce processus ; elle ne se traduit pas seulement, en effet, par une infiltration sanguine des ganglions et des plaques de Peyer, ou par des suffusions localisées de la muqueuse, mais bien souvent

par des hémorragies profuses; la paroi de l'iléon est alors gonflée de sang sur 10 ou 15 cm. ; parfois même une ou plusieurs anses intestinales contiennent du sang pur en abondance.

Au point de vue histologique, l'aspect n'est pas moins typique ; toutes les lésions des follicules que nous avons décrites peuvent être retrouvées : hyperplasie, nécrose parcellaire, nécrose massive étendue à la muqueuse voisine.

Enfin l'endothéliite typhique sous tous ses aspects fournit une fois de plus aux hémorragies leur substratum anatomique. Il faut noter d'ailleurs que, si les différentes formes de l'endothéliite proliférante s'observent, plus fréquentes sont les lésions endothéliales à type *nécrotique* ; et cette particularité, aussi bien d'ailleurs que la nécrose si souvent massive des follicules, témoigne de la nocivité extrême de l'endotoxine quand elle est inoculée au niveau du sympathique.

Nous devons relever, en effet, que la quantité d'endotoxine qui suffit à produire des altérations aussi profondes est toujours exceptionnellement petite : 5 à 10 fois inférieure à la dose nécessaire par voie intra-veineuse. Bien plus, si on utilise une endotoxine vieillie ou atténuée par contact avec le formol, endotoxine qui serait parfaitement inopérante par voie intra-veineuse, il suffit de la déposer, à une dose très réduite, au niveau du splanchnique pour obtenir encore les lésions intestinales les plus caractéristiques.

*
**

L'observation suivante constitue le type des lésions que nous avons le plus communément observé ; on y trouve les hémorragies, la nécrose massive à prédominance lymphoïde, l'endothéliite caractérisée. Notons que des lésions aussi profondes ont été obtenues chez un lapin avec 0 cc. 2 d'une endotoxine peu active, alors que, par voie intraveineuse, une dose de 0 cc. 8 ne donne le plus souvent chez cet animal que des lésions discrètes.

Lapin 54

Reçoit au contact du nerf splanchnique gauche 0 cc. 2 d'une endotoxine peu active. Mort au bout de 6 heures.

A l'autopsie : tuméfaction des ganglions mésentériques ; nombreuses plaques de Peyer hémorragiques ; une hémorragie intestinale importante dans une anse.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'INTESTIN : Nécrose très accentuée : totale au niveau des follicules lymphoïdes, elle frappe aussi la muqueuse, qui est en partie desquamée.

Hémorragies diffuses en voie de résorption : hématophagie très accentuée.

Grosses altérations de tous les vaisseaux, prédominantes au niveau de la muqueuse ; au niveau des artérioles les cellules endothéliales sont très altérées : boursofflées, irrégulières, mal colorées, présentant des vacuoles dans leur protoplasma ; les noyaux sont le plus souvent complètement pycnotiques, parfois *pulvérisés*.

Aucune tendance proliférante. La paroi est infiltrée de *lymphocytes*.

Les veines sont, le plus souvent, vides de sang ; la couche endothéliale présente des altérations aussi graves que les artères. Pas de thrombose.

La paroi des capillaires est également atteinte d'une dégénérescence accentuée.

Les dégâts anatomiques n'ont pas toujours ce caractère massif, et en employant des doses minimales on peut réaliser des lésions moins brutales. Les deux observations suivantes en témoignent :

Lapin 56

Reçoit au niveau du splanchnique gauche 0 cc. 1 d'endotoxine paratyphique B. Mort le lendemain.

Autopsie : nombreuses plaques de Peyer hémorragiques sur tout l'intestin grêle ; dans la lumière de l'intestin présence d'un mélange de bile et de sang.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : Muqueuse intacte. Début de nécrose de la partie centrale des follicules. Nombreux restes d'hémorragies interstitielles de la muqueuse. Hématophagie importante avec présence de pigment ocre dans les cellules.

Artères : tuméfaction de l'endothélium ; même aspect au niveau des veines qui sont peu congestionnées.

La sous-muqueuse est distendue par un œdème important.

Cobaye 4.33

Injection au niveau du splanchnique gauche de 0 cc. 05 d'endotoxine paratyphique B. Mort le lendemain.

Autopsie : Ganglions mésentériques farcis d'hémorragies ; plaques de Peyer hémorragiques sur l'iléon.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'ILÉON : La muqueuse est à peine et par places altérée. Les follicules lymphoïdes sont volumineux et présentent parfois des signes de nécrose parcellaire débutante. Des hémorragies peu abondantes sont disséminées tout au long de la muqueuse, au niveau des formations adénoïdiennes.

Artérioles : tuméfaction de l'endothélium sans hyperplasie.

Habituellement, l'inoculation périsplanchnique d'endotoxine amène des lésions intestinales et ganglionnaires parallèles. Il est des cas, cependant, où les altérations prédominent nettement au niveau des ganglions qui sont farcis d'hémorragies et alors que les plaques de Peyer sont seulement ecchymotiques. Cela est remarquable puisque, ainsi que nous l'avons dit plus haut, chez l'homme, dans une dothiéntérie authentique, l'autopsie révèle parfois une atteinte purement ganglionnaire.

Chèvre

Reçoit au contact du splanchnique gauche 0 cc. 3 d'endotoxine paratyphique B. Morte le lendemain matin.

Autopsie : Toute une partie du jéuno-iléon est congestionnée. Quelques plaques de Peyer hémorragiques. Nombreux ganglions, extrêmement tuméfiés et infiltrés de sang.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : *Intestin* : Hyperplasie folliculaire avec début de nécrose. Infiltrats hémorragiques minimes. Veines très congestionnées, avec un certain degré de tuméfaction endothéliale. Artères apparemment normales.

Ganglions : Nécrose très accentuée formant des plages disséminées de substance acidophile.

Hémorragies diffuses ; au voisinage des infiltrats, hémaphagie très accentuée.

Lésions vasculaires très marquées : extrême congestion veineuse ; atteinte significative de toutes les artères, dont l'endothélium nécrosé et desquamé obtura plus ou moins la lumière de ses débris.

Ainsi, dans cette observation, les lésions intestinales en sont encore à leur début, alors que les hémorragies et les lésions vasculaires sont, dans le ganglion, à un degré avancé.

*
**

L'observation suivante se rapproche de la précédente ; on notera pourtant que l'atteinte artériolaire y est un peu spéciale : ce qui domine en effet ici, ce n'est pas l'atteinte de l'endothélium mais la *dégénérescence hyaline* de la couche musculaire, aspect que nous n'avons qu'exceptionnellement rencontré. Cette observation est encore un excellent exemple de l'exaltation que subit une endotoxine quand elle agit par l'intermédiaire du splanchnique : rappelons en effet que chez le chien une endotoxine injectée par voie intra-veineuse à la dose de 6 à 8 cc. ne provoque qu'une simple diarrhée passagère.

Chien

Reçoit au niveau du splanchnique gauche 0 cc. 1 d'endotoxine paratyphique B. Mort le lendemain.

A l'autopsie : ecchymoses sur tout le grêle et une partie du gros intestin. Nombreuses plaques de Peyer tuméfiées. Multiples ganglions hémorragiques.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'INTESTIN : Muqueuse normale ; quelques hémorragies interstitielles et en surface. Congestion veineuse moyenne. Tuméfaction des endothéliums artériels.

Les ganglions sont entièrement infiltrés d'hémorragies ; les veines sont très congestionnées ; au niveau des artères on note une tuméfaction endothéliale, mais surtout une *dégénérescence hyaline* de la média visible sur la plupart des vaisseaux.

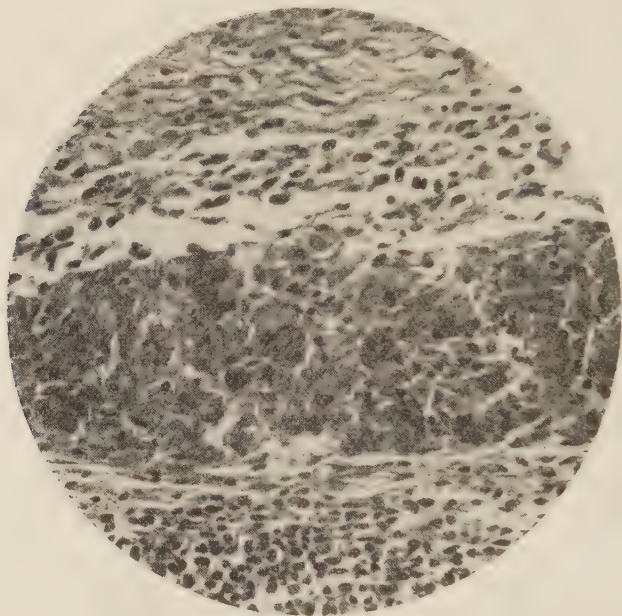
*
**

Si l'injection périsplanchnique est faite non plus avec une endotoxine récente et active mais avec une endotoxine *atténuée* par vieillissement ou par contact avec le formol, les résultats, comme on le voit par l'observation ci-dessous, ne sont pas moins probants. C'est là un fait

remarquable puisque par voie intra-veineuse cette endotoxine se montre *absolument inefficace*.

Lapin 36

Injection le 15 janvier au niveau du splanchnique d'une dose de 0 cc. 25 d'endotoxine préparée depuis 13 jours. Mort le 18 janvier.



Nécrose massive d'un follicule consécutive à l'injection péri-splanchnique d'endotoxine paratyphique B chez un lapin.

A l'autopsie : hémorragie intestinale abondante au pourtour de la plaque de Peyer voisine de la valvule iléo-cæcale; appendice farci d'hémorragies.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : 1° *Plaque de Peyer* de l'iléon : les follicules très augmentés sont frappés d'une nécrose avancée, parfois totale. La muqueuse est très altérée mais l'architecture des glandes est conservée.

Nombreuses hémorragies interstitielles en nappe.

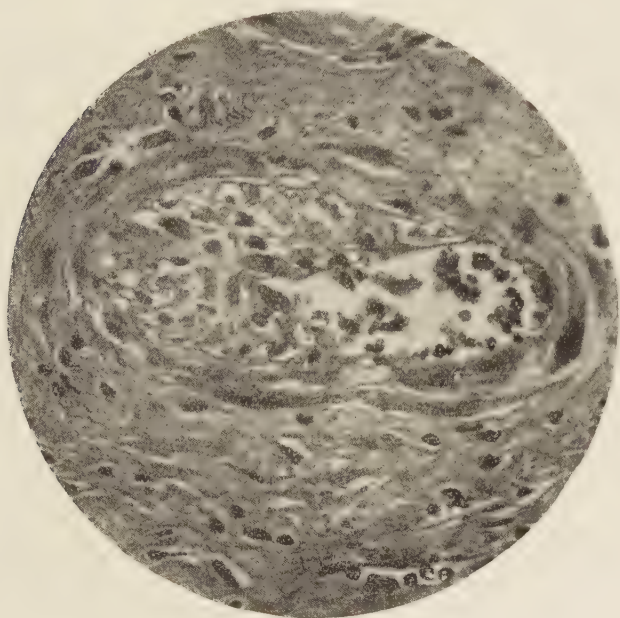
Légère congestion veineuse.

Au niveau des artères de la muqueuse et de la sous-muqueuse *hyperplasie endothéliale* extrêmement accentuée ;

en de nombreux points boursoufflement cellulaire ; ailleurs bourgeonnement très prononcé.

Par places, épaissement de la couche musculaire.

2° *Appendice* : Aucune altération de la muqueuse. Nombreuses hémorragies. Lésions artérielles identiques à celles de l'iléon.



Hyperplasie endothéliale d'une artériole intestinale chez un lapin ayant reçu une injection péri-splanchnique d'endotoxine para B atténuée par vieillissement.

*
**

Il va sans dire que l'apparition des lésions intestinales accentuées après l'injection d'une dose minime d'endotoxine ne s'observe pas seulement quand l'inoculation a été pratiquée au niveau du splanchnique. L'irritation de n'importe quelle partie du sympathique abdominal se traduit avec les mêmes doses d'endotoxine par des altérations identiques ; c'est ce que nous avons constaté en pratiquant l'injection au niveau du *ganglion semi-lunaire*.



De même, les étroites relations des surrénales avec le système végétatif abdominal expliquent que le dépôt de l'endotoxine dans la *surrénale gauche* ait provoqué les mêmes lésions.

Lapin 100

Reçoit dans la surrénale gauche 0 cc. 1 d'endotoxine paratyphique B. L'animal est sacrifié mourant le lendemain.

A l'autopsie : congestion diffuse de tout l'intestin grêle ; nombreuses plaques de Peyer hémorragiques. Multiples petites hémorragies sur le cæcum.

EXAMEN HISTOLOGIQUE D'UNE PLAQUE DE PEYER : Aucune nécrose, mais lésions jeunes à type *hyperplasique*. Enorme hypertrophie des follicules avec multiplication des lymphocytes et grosse tuméfaction des cellules réticulées. Pas de grandes hémorragies, mais très nombreux dépôts de pigment sanguin ; hémato-phagie très accentuée. Congestion veineuse légère. Grosse tuméfaction des cellules des endothéliums artériels.

Des lésions analogues peuvent même être observées avec une *endotoxine atténuée* par le formol.

Lapin 13

Reçoit le 23 mai au niveau de la surrénale gauche 0 cc 1 d'endotoxine atténuée par contact pendant 10 jours avec du formol à 3 %. Mort le 29 mai.

A l'autopsie : nombreuses hémorragies localisées de l'intestin grêle.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : Follicules très tuméfiés ; nécrose assez avancée. Hémorragies interstitielles disséminées. Légère congestion veineuse. Les artères présentent une considérable *tuméfaction* de leurs cellules endothéliales, dont les noyaux ont, par endroits, un aspect pycnotique.



Il nous paraît inutile de rapporter ici toutes les expériences qui ont appuyé de leur contrôle les observations précédentes : elles ne fournissent aucun élément nouveau aux enseignements que les faits apportent d'eux-

mêmes. Précisons plutôt, sans développer des conclusions qui trouveront leur place plus loin, les suggestions que l'on peut d'ores et déjà formuler.

Il est incontestable que lorsqu'on fait agir l'endotoxine typhique ou paratyphique au niveau du Sympathique, l'expérimentation acquiert une sensibilité et une ampleur inaccoutumées. L'importance des hémorragies, la constance et l'intensité des altérations anatomiques réalisées, la dose minime nécessaire, l'efficacité d'une toxine atténuée constituent un ensemble de caractères impressionnant et le contraste est manifeste avec les résultats obtenus par des autres voies d'inoculation.

Une opposition aussi évidente ne peut s'expliquer par une simple coïncidence ; elle suggère au contraire d'une façon certaine l'idée qu'on est en face d'une action élective du poison typhique sur le système neuro-végétatif abdominal : si par le dépôt de l'endotoxine au niveau du splanchnique on voit décupler son action, c'est parce *qu'on a lésé, en ce nerf, un point de sensibilité maximum.*

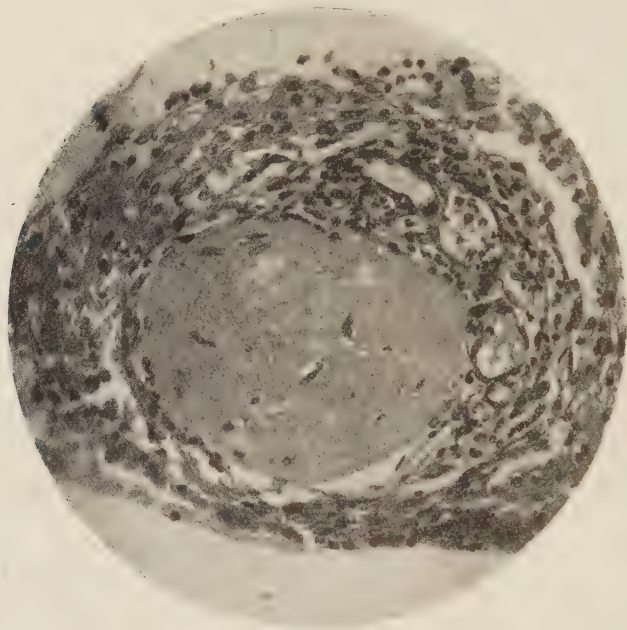
Si maintenant on arrivait à prouver qu'une endotoxine injectée par voie intraveineuse ou intracardiaque finit en définitive par se fixer sur le Sympathique abdominal, force serait de conclure que, en dépit de la voie d'inoculation de l'endotoxine, celle-ci agit dans la mesure où elle lèse le Sympathique ; l'on comprendrait alors que son action soit très inégale selon la voie d'introduction : par voie sous-cutanée, elle est presque totalement détruite avant d'avoir atteint le torrent circulatoire ; la voie intravasculaire lui permet assez aisément de gagner les centres végétatifs-abdominaux ; élaborée par des microbes que l'on a déposés dans les ganglions mésentériques, elle parvient sans peine au niveau du système neuro-végétatif ; mise d'emblée au contact du Sympathique, elle voit son action multipliée.

Nous croyons avoir saisi dans l'observation suivante la *fixation élective sur le Sympathique d'une endotoxine* introduite dans le torrent circulatoire : l'examen histologique du mésentère montrant une intégrité absolue de

ses éléments, à l'exclusion d'un infiltrat inflammatoire cantonné au pourtour de tous les filets sympathiques, constitue un témoignage de grande valeur.

Cobaye 250 gr.

Reçoit par voie intracardiaque 0 cc. 2 d'endotoxine paratyphique B. Mort 1 h. 30 après.



Mésentère d'un cobaye mort 1 h. 30 après injection intra-cardiaque d'endotoxine para B montrant l'existence d'un infiltrat inflammatoire péri-splanchnique.

A l'autopsie, on constate l'existence d'un hémopéritoine ; l'intestin grêle est plein de sang.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : 1° *Intestin grêle* : Il n'y a aucune nécrose, mais par contre des dépôts hémorragiques extrêmement abondants infiltrant muqueuse et sous-muqueuse.

Veines : congestion très accusée. Plusieurs aspects de thrombose.

Artères : tous les endothéliums sont très tuméfiés ; en certains points, prolifération débutante.

Capillaires bourrés de sang ; paroi tuméfiée

Lymphatiques : très dilatés et bourrés de cellules.

2° *Mésentère à sa racine* : Artères normales. Veines peu dilatées, vides de sang. Lymphatiques très dilatés.

Les filets sympathiques sont entourés d'un large manchon inflammatoire constitué par des cellules embryonnaires, des lymphocytes, quelques poly baignés d'œdème. Cette réaction est strictement limitée aux filets nerveux et ne s'observe ni autour des veines, ni autour des artères.

*
**

Nous devons nous demander maintenant si l'altération des plaques de Peyer de même que les hémorragies concomitantes constituent, comme on l'a cru jusqu'alors, des lésions spécifiques du processus typhique. Ne seraient-elles pas caractéristiques en réalité beaucoup plus que de l'endotoxine elle-même, de son neurotropisme ? Qu'il nous suffise pour appuyer cette hypothèse d'exposer les lésions réalisées par le dépôt de diverses substances toxiques ou microbiennes au niveau du splanchnique.

QUATRIÈME PARTIE

Reproduction des lésions précédentes par injection au niveau du splanchnique de substances toxiques diverses.

Dans cette dernière série d'expériences, nous avons, utilisant la technique opératoire exposée plus haut, injecté au niveau du splanchnique gauche de différents animaux, en particulier le cobaye et le lapin, diverses substances toxiques : *toxines microbiennes*, telles que la toxine diphtérique ; *toxiques chimiques*, tels que l'alcool à 20 ou 30°, l'huile chloroformée en solution à 1/10.000° ; *alcaloïdes*, tels que la nicotine, les extraits de chélidoine ; *poisons minéraux*, tels que les sels de plomb, de nickel ou de cobalt. Injectés par voie splanchnique, ces toxiques entraînent la mort à une dose toujours très inférieure, on le verra plus loin, à la dose mortelle par voie sous-cutanée ou intra-veineuse ; il est rare d'ailleurs que la survie des animaux dépasse quelques heures.

A L'AUTOPSIE, on retrouve dans tous leurs degrés les lésions que nous avons décrites au chapitre précédent.

La tendance hémorragique ne manque jamais et son intensité seule est susceptible de variation. Si le plus souvent les hémorragies sont à la fois gastriques et intestinales, elles prédominent fréquemment sur l'un ou l'autre organe : c'est ainsi que, dans certains cas, l'ouverture de l'estomac montre sa cavité littéralement pleine de sang ;

dans d'autres cas au contraire c'est au niveau de l'intestin grêle que l'on trouve un infarctus typique.

Plus discrètes, les hémorragies sont alors localisées aux plaques de Peyer et à la muqueuse qui les environne ou restent limitées à certaines zones de la muqueuse gastrique.

L'atteinte des plaques de Peyer (tuméfaction, ramollissement, ulcération) reste l'un des phénomènes les plus constants. Mais les lésions dégénératives de la muqueuse digestive dépassent fréquemment les formations adénoïdes et déterminent alors une nécrose plus ou moins étendue de l'intestin et de l'estomac.

Enfin, la tuméfaction hémorragique des ganglions mésentériques ne fait jamais défaut.

AU POINT DE VUE HISTOLOGIQUE, les lésions sont susceptibles de présenter les degrés suivants :

1° *Tantôt la réaction est essentiellement hyperplasique*, caractérisée par une tuméfaction des follicules lymphatiques sans nécrose, avec congestion extrême des veines et tuméfaction légère des endothéliums artériels ; dans ce cas, les hémorragies interstitielles restent limitées.

2° *Tantôt les lésions sont à type de nécrose hémorragique :*

La nécrose est *limitée*, affectant les formations lymphoïdes,

ou *massive*, détruisant tous les éléments de la muqueuse ; de profondes ulcérations gastriques peuvent ainsi être réalisées.

Les hémorragies, très étendues alors, forment de vastes épanchements muqueux et sous-muqueux.

Les altérations vasculaires atteignent souvent dans ce cas un degré inusité : une nécrose totale des endothéliums artériels, des aspects de thrombophlébite typique accompagnent toujours nécrose et hémorragies.

3° *Parfois un infarctus intestinal*, avec des lésions hémorragiques et vasculaires massives, est réalisé.

On voit par ce bref résumé que des toxiques variés déposés à des doses minimales au niveau du splanchnique déterminent constamment des lésions profondes du tractus digestif. Quelle que soit la nature du toxique utilisé, ces altérations réalisent un type commun calqué sur celui que l'on observe par injection de toxine typho-paratyphique : les hémorragies, la nécrose associées à une endothéliite accentuée en restent les éléments caractéristiques. Il faut noter pourtant que les lésions gastriques sont souvent prédominantes.

Nous allons reproduire quelques-unes de nos observations :

A. — *Injection périsplanchnique de toxine diphtérique*

Cobaye 4.84

Reçoit le 11 avril 0 cc 0005 de toxine diphtérique au niveau du splanchnique gauche. Amaigrissement extrêmement rapide ; hématurie massive. Mort le 13.

A l'autopsie : les 2/3 de l'intestin sont remplis d'une sérosité hémorragique ; pas de lésions gastriques. Reins très congestionnés.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'INTESTIN GRÊLE : Les glandes muqueuses sont à peine altérées. Les follicules lymphatiques très tuméfiés sans nécrose présentent une hyperplasie évidente du tissu réticulé avec macrophagie et hémato-phagie.

Des hémorragies en nappe emplissent la muqueuse et surtout la sous-muqueuse.

Les veines sont extraordinairement congestionnées, avec une tendance à la prolifération endothéliale.

L'endartérite est très nette : les cellules endothéliales sont très tuméfiées, leur protoplasma vacuolaire ; la lumière est parsemée de tractus fibrineux. Autour des artères existe un cercle fait d'œdème, de fibrine, de leucocytes.

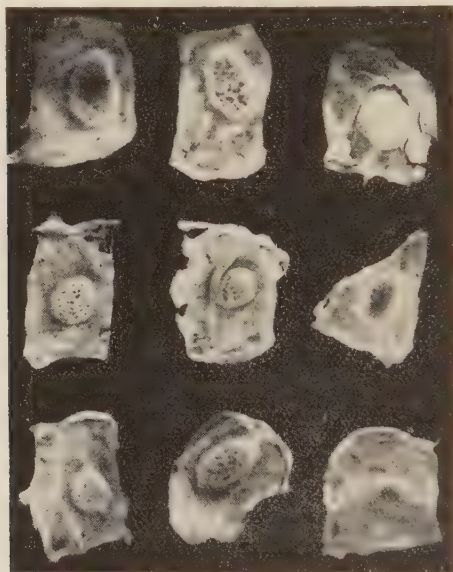
Cette observation nous offre un type de lésion hémorragique pure, sans nécrose, localisée à l'intestin. Dans l'observation suivante, les altérations sont à la fois hémorragiques et dégénératives et frappent l'intestin et l'estomac.

Cobaye 4.66

Reçoit le 23 mars 0 cc 001 de toxine diphtérique au niveau du splanchnique gauche. Mort au bout de 6 heures.

A l'autopsie : muqueuse intestinale hémorragique ; hypertrophie et nécrose des follicules lymphatiques. Au niveau de l'estomac, altérations à type de nécrose hémorragique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : 1° *Intestin* : Les follicules sont très tuméfiés ; la nécrose des lymphocytes se traduit par un



Tuméfaction des plaques de Peyer, dont certaines sont hémorragiques, par injection de b. diphtériques vivants dans le ganglion iléo-cæcal d'un cobaye.

gonflement ou une pulvérisation des noyaux. Les glandes muqueuses sont également profondément altérées. Des infiltrats hémorragiques limités mais disséminés s'observent dans la muqueuse. La sous-muqueuse est distendue par l'œdème.

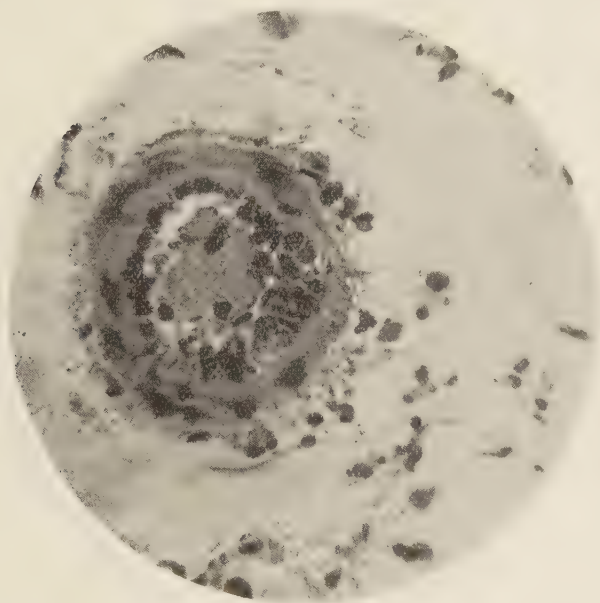
Les veines sont très dilatées et congestionnées. Au niveau des artères les cellules endothéliales sont extrêmement tuméfiées avec une tendance proliférante. Les capillaires sont fréquemment thrombosés. Les lymphatiques sont dilatés.

2° *Estomac* : Nécrose superficielle de la muqueuse. Les hémorragies y sont très abondantes.

L'endarterite est extrêmement accusée : les noyaux sont pycnotiques ou fragmentés ; les corps des cellules gonflés de façon monstrueuse. Présence de thrombus dans la lumière des vaisseaux. Les noyaux de la media paraissent également très altérés.

L'endophlébite est aussi accentuée ; une grosse veine est complètement thrombosée.

La paroi des capillaires est profondément dégénérée.



Artère de l'estomac d'un cobaye ayant reçu une injection périsplanchnique d'endotoxine diphtérique ; prolifération et nécrose de l'endothélium ; thrombus fibrineux.

Œdème de la sous-muqueuse sans aucun infiltrat inflammatoire.

3° *Ganglion mésentérique* : Œdème et congestion veineuse, peu de nécrose du parenchyme.

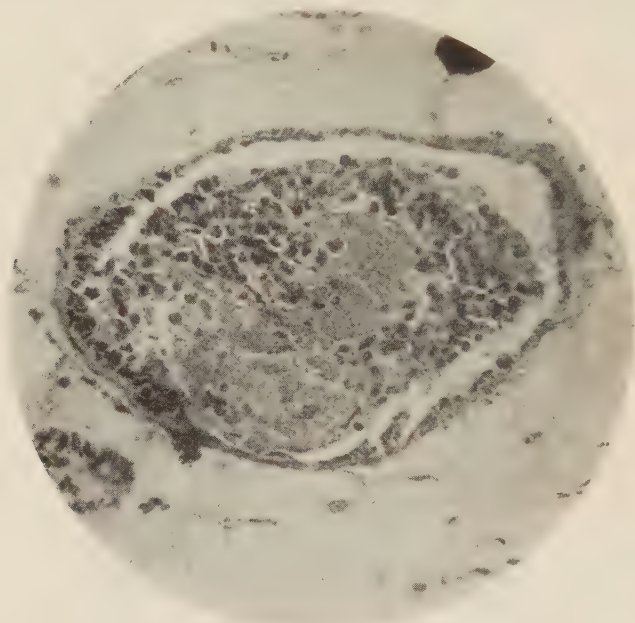
Parfois, comme le montre le protocole ci-dessous, les lésions sont limitées à l'estomac : la tendance hémorragique y cède le pas à la nécrose qui réalise une ulcération limitée : les lésions vasculaires n'en sont pas moins nettes.

Cobaye 4.69

Injection au niveau du splanchnique gauche de 0 cc 002 de toxine diphtérique. Mort le lendemain.

A l'autopsie : nécrose, hémorragie très accentuée de l'estomac. Intestin congestionné.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : La muqueuse est intacte sauf en une zone nettement circonscrite où l'on trouve une *ulcéra-*



Thrombo-phlébite au niveau de l'estomac du même animal ;
noter l'aspect dégénératif de l'endothélium.

tion qui touche à la *muscularis mucosæ*. Au-dessous de cette ulcération, grosse dégénérescence de la sous-muqueuse et de la musculature qui sont ailleurs normales.

Hémorragies peu abondantes.

Artérioles : Pour certaines l'endothélium présente une légère prolifération ; la plupart ont une énorme tuméfaction des cellules endothéliales qui font saillie dans la lumière comme si elles étaient soulevées par l'œdème ; fin réseau de fibrine dans la lumière. C'est au voisinage de l'ulcération que l'aspect dégénératif des endothéliums est le plus accentué.

Veines : congestion intense.

B. — Injection périsplanchnique d'alcaloïdes

L'observation ci-dessous réalise un type d'infarctus intestinal.

Cobaye 28.7

Injection périsplanchnique de 0,001 mmgr. d'extrait de chélidoïne. Mort au bout de 6 heures.

A l'autopsie : l'intestin sur 1/3 de sa longueur a une muqueuse violacée ; à l'ouverture la lumière est pleine de sang.

EXAMEN HISTOLOGIQUE du fragment prélevé en bordure de la lésion : énormes hémorragies interstitielles ; pas de nécrose des formations lymphoïdes, mais hyperplasie considérable des cellules réticulaires. Les veines présentent une congestion extrême, avec grosse tuméfaction endothéliale. Au niveau des artères hyperplasie de l'endothélium avec prolifération cellulaire.

Thromboses multiples des capillaires.

C. — Injection de toxiques minéraux et organiques

Les deux observations suivantes forment un contraste frappant par leur type lésionnel : hyperplasie dans l'une, nécrose hémorragique dans l'autre.

Cobaye 41.22

Reçoit au niveau du splanchnique gauche 1/10 cc. d'huile chloroformée à 0,1/10.000. Mort le lendemain.

A l'autopsie : hyperplasie des formations lymphoïdes de l'intestin, dont certaines ont un aspect franchement hémorragique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : Muqueuse et sous-muqueuse normales. Hyperplasie extrêmement marquée des follicules avec prolifération parallèle des lymphocytes et des cellules réticulaires.

Quelques hémorragies interstitielles.

Enorme congestion veineuse.

Légère tuméfaction de l'endothélium des artères.

Chèvre

Injection au niveau du splanchnique gauche de 0,003 mmgr. d'une solution d'acétate de plomb. Mort le lendemain.

A l'autopsie : muqueuse intestinale très altérée, par places infiltrée de sang, ailleurs tuméfiée et friable. Pas de plaque de Peyer visible.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : Nécrose massive ayant détruit tous les éléments de la muqueuse.

Hémorragies disséminées, nombreuses.



Plaques de Peyer tuméfiées et hémorragiques chez un cobaye ayant reçu une injection péri-splanchnique de sulfate de nickel.

Congestion veineuse extrême.

Nécrose avancée de l'endothélium des artères allant pour certaines jusqu'à une desquamation complète des cellules.

Lymphatiques bourrés de cellules.

Il suffit, on le voit, qu'ils soient déposés au niveau du splanchnique pour que les toxiques les plus divers aient des effets identiques. C'est-à-dire, comme nous le supposons, que les lésions réalisées avec eux traduisent

seulement le mode réactionnel du système neuro-végétatif à des irritations diverses : elles n'ont aucun caractère spécifique, ou pour mieux dire, *leur spécificité témoigne non de la nature de l'agent toxique, mais du point où il agit.*

D. — Il s'ensuit que l'irritation du splanchnique par une *cause quelconque* doit réaliser les mêmes lésions. Et en effet en faisant agir sur le splanchnique *un agent purement physique*, on détermine au niveau de l'estomac et de l'intestin les altérations les plus typiques. C'est ce que nous avons obtenu, on va le voir, par *l'électrisation prolongée* et la *ligature* du splanchnique gauche.

1° *Electrisation faradique du splanchnique gauche*

Cobaye 41.54

Excitation électrique du splanchnique gauche par un courant faradique durant 30", à trois reprises.

Mort au bout de deux heures.

Autopsie : Tuméfaction hémorragique des plaques de Peyer. Ganglions mésentériques tuméfiés et hémorragiques.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : 1° *Intestin*. — Nécrose massive touchant à la fois les follicules lymphatiques et la muqueuse.

Multiplés infiltrats hémorragiques dans la muqueuse et la sous-muqueuse.

Lésions vasculaires à prédominance veineuse : *les veines* sont en effet très dilatées, entièrement remplies de sang ; leur endothélium est très tuméfié.

Au niveau des artères tuméfaction des cellules endothéliales.

2° *Ganglion mésentérique*. — Hyperplasie extrême des cellules réticulées contrastant avec la disparition presque complète des lymphocytes. Hématoplasie très nette.

2° *Ligature du splanchnique gauche*

Cobaye 48

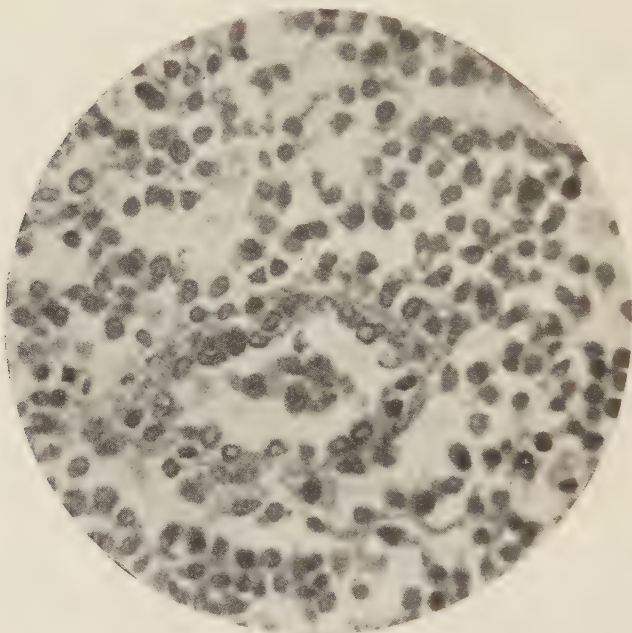
Ligature du splanchnique gauche à l'aide d'un fil de lin stérile.

Mort au bout de 24 heures.

Autopsie : Enormes lésions nécrotiques et hémorragiques de la muqueuse gastro-intestinale ; l'estomac est rempli de sang ; de nombreuses plaques de Peyer sont tuméfiées et hémorragiques.

Tuméfaction considérable des ganglions mésentériques.

Un infarctus splénique occupe presque la moitié de l'organe.



Turgescence de l'endothélium d'un capillaire intestinal chez un cobaye mort après ligature du splanchnique gauche.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'INTESTIN GRÈLE : Nécrose massive des formations lymphoïdes et des glandes muqueuses dont il ne persiste que quelques vestiges. Au niveau des follicules on observe à côté des zones nécrosées une hyperplasie considérable du tissu réticulé avec tuméfaction extrême et réaction macrophagique des cellules.

Gros infiltrats hémorragiques disséminés.

Lésions vasculaires typiques :

— au niveau des artérioles, l'endothéliite se traduit soit par une énorme tuméfaction des cellules dont le noyau est gonflé, le protoplasma vacuolaire, soit par un bourgeonnement avec début de nécrose nucléaire. La couche muscu-

laire, d'aspect fréquemment hyalin, est infiltrée de cellules embryonnaires. Au voisinage, œdème et dépôts fibrineux ;

— les veines sont gorgées de sang ;

— les capillaires très tuméfiés.

Cobaye 48.29

Ligature du splanchnique gauche à l'aide d'un fil de lin stérile. Mort en 45 minutes.

A l'autopsie : La muqueuse gastrique présente plusieurs ulcérations hémorragiques. Hémorragie de la surrénale gauche.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE L'ESTOMAC : La muqueuse présente en surface une nécrose assez avancée. Très importants infiltrats de sang interstitiels.

Les veines sont très congestionnées ; de très nombreux leucocytes sont accolés à leur paroi.

Au niveau des *artères*, tuméfaction endothéliale très marquée avec par endroits prolifération cellulaire accentuée.

CINQUIÈME PARTIE

Le mécanisme des hémorragies intestinales typhiques

Signification et portée générales

On trouvera peut-être que le long exposé anatomique et expérimental que l'on vient de lire nous a fait perdre de vue le but que nous nous étions assigné au début de ce travail. On va le voir pourtant, maintenant qu'il convient d'apporter quelques conclusions, chacun des points que nous avons envisagés trouvera sa place dans une théorie des hémorragies intestinales typhiques.

A) Pathogénie des hémorragies intestinales typhiques

Nous ne croyons pas exagérer leur importance en avançant que les altérations vasculaires constituent avec l'atteinte des formations lymphoïdes la principale caractéristique anatomique de l'infection typhique. Déjà au cours de la dothiéntérie normale nous avons relevé à chacune des périodes de la maladie une atteinte vasculaire indiscutable ; et l'étude concomitante des lésions des plaques de Peyer nous avait montré un parallélisme rigoureux dans l'intensité des unes et des autres. Cette opinion avait été renforcée par l'étude des fièvres typhoïdes affectées de complications intestinales ; c'est ainsi que, à la lumière de quelques documents anatomo-cliniques, nous avons pu considérer les altérations vasculaires comme primordiales dans les hémorragies intestinales.

Mais c'est surtout au cours de notre expérimentation que la reproduction aisée des lésions typhiques avec toutes leurs modalités nous avait permis d'étudier à loisir l'atteinte des vaisseaux, d'en suivre l'évolution, d'en préciser tous les types.

1° CARACTÈRES DES LÉSIONS VASCULAIRES. — Rappelons tout d'abord que l'atteinte des vaisseaux dans la fièvre typhoïde se traduit essentiellement par une *endothéliite*; c'est au niveau des *artères* qu'elle est la plus nette; elle y affecte soit un *type hyperplasique*: tuméfaction simple ou prolifération de l'endothélium, soit un *type nécrotique*: dégénérescence granulo-graisseuse du protoplasma avec pycnose nucléaire, ou destruction complète de la couche endothéliale. Une dégénérescence hyaline de la média peut se rencontrer parfois au niveau des artères volumineuses. Exceptionnellement, un infiltrat leucocytaire inflammatoire enveloppe le vaisseau.

L'*atteinte veineuse* est également constante, quoique d'allure moins typique; elle se traduit parfois seulement par la congestion et la vaso-dilatation. Mais l'*endophlébite* peut également se voir, à type *hyperplasique* ou *thrombosant*.

L'*atteinte des capillaires*, moins facile à objectiver que les précédentes, se traduit d'une façon constante par une extrême *tuméfaction*; des processus de *thrombose*, une *dégénérescence granulo-graisseuse* de la paroi ne sont pas exceptionnelles.

Cette endothéliite à prédominance artériolaire s'observe essentiellement aux points où le processus typhique est le plus accentué c'est-à-dire sur la partie terminale de l'intestin grêle; mais c'est au niveau ou au voisinage des plaques de Peyer qu'elle atteint son maximum. Les différentes couches de la paroi intestinale ne sont pas touchées avec la même intensité: au niveau de la muqueuse et spécialement dans sa partie profonde c'est la tuméfaction des capillaires et la congestion veineuse qui dominent; quant à l'artériolite, si la muqueuse en offre de nombreux exemples, c'est au niveau de la sous-muqueuse qu'on en trouve les types les plus ache-

vés. Dans la musculieuse et la séreuse les lésions sont plus rares et plus discrètes.

Les autres portions de l'appareil digestif ne sont pas exemptes de lésions vasculaires : on les trouve, quoique avec beaucoup moins de fréquence, au niveau de *l'estomac* et du *gros intestin* ; on les retrouve, également, plus atténués au niveau des *ganglions mésentériques*.

Il ne s'agit donc pas, et cela mérite d'être souligné, de lésions parcellaires régionales, ni de l'atteinte d'un territoire vasculaire ; les altérations restent limitées à la portion terminale, *pariétale* des vaisseaux intestinaux mais elles sont diffuses aux différentes portions de l'appareil digestif.

2° RÔLE JOUÉ PAR L'ENDOTHÉLIITE DANS L'APPARITION DES HÉMORRAGIES. — Si la fréquence et l'importance d'une endothéliite typhique ne peuvent être discutées, son rôle dans la pathogénie des hémorragies intestinales ne nous semble pas moins certain.

Les documents que nous a fournis l'étude de la dothiéntérie apportent déjà un argument de poids à cette interprétation. Mais elle s'impose lorsqu'on a examiné, comme nous l'avons fait, une longue série de pièces anatomiques prélevées chez l'animal : on se rend compte alors que des lésions vasculaires caractérisées s'accompagnent toujours d'hémorragies de voisinage ; que, inversement, il n'y a pas d'hémorragie même peu importante sans altération des vaisseaux ; enfin, l'étude des coupes sériées en montrant les épanchements voisins intimement avec les vaisseaux lésés, en décelant même parfois la naissance de l'hémorragie aux dépens d'une artériole, achève d'entraîner la conviction.

On ne mettra pas en doute non plus que ce type anatomique de vascularite soit capable de provoquer des extravasations sanguines.

Le fait est indiscutable dans les formes d'endothéliite nécrotique où la profonde altération de la paroi est manifeste, mais le processus dégénératif s'exprime aussi bien par les formes proliférantes ; et d'ailleurs l'asso-

ciation constante des deux types de lésions non seulement sur des vaisseaux voisins mais sur l'endothélium du même vaisseau en est une preuve suffisante. On conçoit donc que le sang n'ait aucune peine à franchir un endothélium ainsi fragilisé. ROSKAM, dans un ordre d'idées voisin, a nettement mis en évidence le rôle de l'*endothéliite* dans la genèse des hémorragies du purpura ; il ne semble pas que l'on discute le rôle joué, dans certains purpuras tout au moins, par cette *endothéliite parcellaire hémorragique* ; et pourtant l'absence de substratum histologique visible oblige son auteur lui-même à la considérer comme « un être de raison... une « conception pathogénique ». Quelle valeur ne doit-on pas accorder alors à une altération dont le contrôle anatomique montre l'évidence ?

Nous avons vu que l'*endothéliite* se manifestait au niveau de tous les éléments vasculaires de l'intestin : artérioles, veines, capillaires. Il est donc difficile de préciser auquel est dévolu le rôle principal et il semble bien d'ailleurs que les hémorragies puissent avoir une origine mixte : un piqueté purpurique de la muqueuse, une tuméfaction hémorragique d'une plaque de Peyer évoquent l'idée d'une origine capillaire ; de même qu'un infiltrat hématique interstitiel fait penser plus volontiers à une lésion veineuse. Mais nul doute que, dans tous les cas où l'épanchement sanguin est abondant, un processus artériolaire soit en jeu. C'est donc l'*artériolite* qui doit être considérée comme le facteur essentiel du processus hémorragique.

Ainsi pouvons-nous maintenant envisager dans son ensemble la pathogénie des hémorragies intestinales typhiques : c'est bien *un mécanisme local*, lié directement au développement des lésions spécifiques, qui est en jeu ; mais il ne faut pas le chercher dans une banale *congestion*, simple trouble vaso-moteur incapable d'expliquer l'irruption du sang hors des vaisseaux, ni dans l'*ouverture* hypothétique et jamais vérifiée d'une grosse artère au fond d'une ulcération. Seule est à retenir l'en-

dothéliite des petits vaisseaux de la paroi. Dès lors on ne s'étonnera plus de trouver à l'autopsie une infiltration en nappe de la muqueuse puisque c'est d'une façon diffuse que les vaisseaux intestinaux sont altérés. De même s'éclaircira le mécanisme des *hémorragies intestinales précoces* ; car si d'habitude l'endothéliite n'est pleinement constituée qu'au bout de 2 à 3 semaines, l'expérimentation est là pour nous montrer qu'une agression toxique particulièrement brutale peut la réaliser en quelques jours. Le mécanisme des *hématémèses* enfin ne sera pas séparé de celui des entérorragies ; leur moindre fréquence tient seulement à la prédominance intestinale des lésions vasculaires de la dothiéntérie ; chez l'animal, nous l'avons vu, où il n'en est plus de même, les gastrorragies sont très fréquentes.

Quant aux *troubles de la crase sanguine* qui de par leur inconstance s'avèrent incapables d'expliquer à eux seuls les hémorragies intestinales, ils doivent intervenir, mais seulement à titre de facteur secondaire. Et si dans les fièvres typhoïdes à forme hémorragique leur rôle est probablement très important, il ne nous paraît pas possible de considérer les hémorragies intestinales isolées comme une manifestation de l'hémogénie typhique.

B) Pathogénie de l'endothéliite typhique

S'il est un fait acquis que l'endotoxine produite par les bacilles typhiques est responsable des altérations des vaisseaux intestinaux, c'est le mécanisme même de cette action toxique qui mérite plutôt d'être souligné.

L'endotoxine, on le sait, est secrétée par les bacilles qui, ayant franchi la paroi intestinale après leur ingestion, végètent dans les ganglions mésentériques pendant toute la période d'incubation et y subissent la lyse : c'est donc au niveau des ganglions mésentériques que cette endotoxine est libérée. Nous croyons avoir montré que son action sur les vaisseaux de la paroi intestinale ne pouvait être interprétée comme une irritation directe de leur endothélium ; les arguments abondent au contraire

pour prouver qu'elle agit indirectement, par imprégnation du système neuro-végétatif abdominal. Douée d'une affinité neurotrope, la toxine libérée va se fixer sur les centres nerveux sympathiques, et l'endothéliite des vaisseaux intestinaux ne fait que traduire cette irritation nerveuse.

Ainsi, les hémorragies intestinales si elles sont directement liées à une altération vasculaire sont en réalité indirectement le témoin d'une altération sympathique à distance : *c'est l'atteinte du système neuro-végétatif abdominal qui est responsable des hémorragies intestinales typhiques.*

Une telle pathogénie, notons-le au passage, nous explique l'étroite concordance que nos examens histologiques nous ont toujours montrée entre l'atteinte des vaisseaux et les lésions des formations lymphoïdes de l'intestin ; au point que au début de nos recherches l'ulcération des plaques de Peyer nous paraissait liée, au moins pour une part, aux altérations vasculaires facteur d'ischémie : en réalité toutes les transformations qui frappent les follicules lymphatiques jusqu'à la nécrose sont expliquées par le même mécanisme que l'endothéliite : l'imprégnation toxique du sympathique. Ainsi se manifeste une fois de plus l'intime corrélation qui unit les formations endothéliales, réticulées et sympathiques. En somme, endothéliite, nécrose des plaques de Peyer, hémorragies intestinales ne sont que le reflet du neurotropisme de l'endotoxine typhique.

Une altération du système sympathique au cours de la dothiéntérie a d'ailleurs été signalée depuis longtemps : GIUZETTI, en 1898, trouvait, dans dix cas de fièvre typhoïde, une résorption myélinique au niveau des fibres à myéline du sympathique ; les ganglions présentaient de la congestion veineuse avec endartérite, un état de chromatolyse avec déformation nucléaire de leurs cellules. Notre maître, le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE, a également étudié les lésions des ganglions sympathiques dans la fièvre typhoïde ; il a montré qu'elles prédominent au niveau du *tissu interstitiel* et offrent les différents degrés de l'inflammation : conges-

tion et vascularite, infiltrats cellulaires formés surtout de lymphocytes, hyperplasie des cellules des capsules endothéliales. Les altérations du *parenchyme* sont moins accentuées.

Telle que nous la concevons, la pathogénie des hémorragies intestinales n'est pas sans permettre quelques déductions cliniques intéressantes : puisque les lésions vasculaires qu'elles traduisent sont dues à l'endotoxine typhique, leur apparition est le témoin d'une intoxication accentuée ; aussi, en dépit de ce qu'on a pu avancer, fournissent-elles un indice des plus fâcheux. On s'explique, d'autre part, que l'entérorragie puisse parfois précéder ou accompagner une perforation intestinale, puisque les lésions vasculaires et les lésions lymphoïdes se développent parallèlement.

C) Rôle du système neuro-végétatif dans la genèse des hémorragies intestinales en général

Si les hémorragies et les lésions intestinales typhiques en général doivent être attribuées à l'altération du sympathique abdominal, un tel mécanisme n'est nullement l'apanage exclusif du processus typhique. Bien au contraire notre expérimentation nous a montré qu'il suffisait de léser les splanchniques par une cause quelconque (chimique ou physique) pour obtenir les lésions hémorragiques ou ulcéreuses qui paraissaient le critère le plus authentique de l'infection typhique.

Il convient d'ailleurs de rappeler à ce propos que dès longtemps la section ou l'ablation de certains éléments du sympathique abdominal avaient permis à d'autres expérimentateurs de réaliser soit des hémorragies, soit des ulcérations du tractus digestif.

CL. BERNARD, BUDGE, SCHIFF avaient constaté une congestion active de l'intestin par section des nerfs splanchniques et extirpation du plexus solaire.

De même, LAIGNEL-LAVASTINE avait-il noté après ablation du plexus solaire, une énorme vaso-dilatation intestinale.

CLAVEL et MELNOTTE avaient obtenu chez le chien, après énérvation de l'intestin, non seulement une vasodilatation considérable, mais encore des suffusions hémorragiques réalisant une véritable apoplexie sanguine sous-séreuse.

De même, la section des racines ou du tronc du splanchnique est capable de déterminer des ulcérations gastro-duodénales (SCHUPNER, DURANTE).

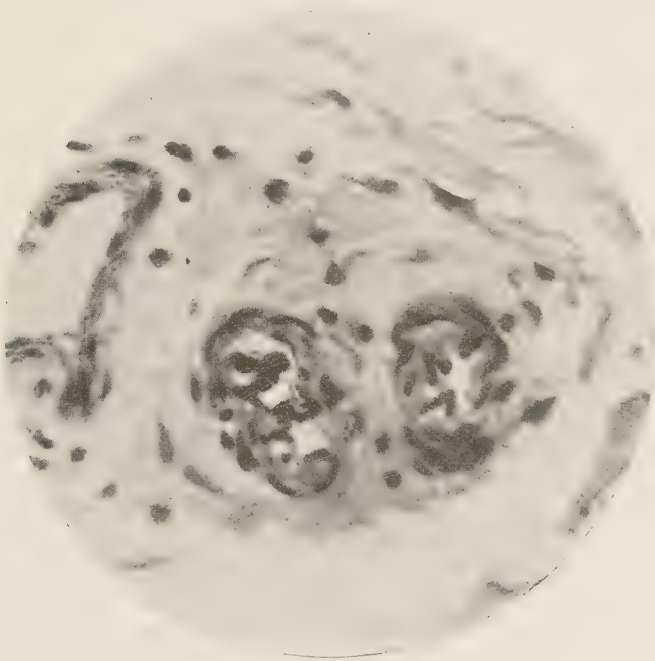
Ces faits méritaient d'être rapprochés de ceux que nous avons observés nous-mêmes. Une telle confrontation permet sur le plan expérimental d'intéressantes conclusions : les altérations que l'on fait subir au système neuro-végétatif abdominal se traduisent constamment par des lésions ulcéro-hémorragiques du tractus digestif ; ces lésions gastro-intestinales restent identiques quelle que soit la cause irritative ; elles n'ont donc *aucun caractère de spécificité étiologique* ; par contre elles sont le reflet fidèle de l'agression nerveuse et si l'on peut parler de lésions spécifiques c'est à ce point de vue seulement.

Primordial, nous le voyons, dans les hémorragies digestives expérimentales, le rôle du système neuro-végétatif ne paraît pas moins important dans les hémorragies digestives observées chez l'homme.

On nous objectera peut-être qu'il serait aventureux de vouloir étendre à la clinique humaine ce que nous suggère l'expérimentation. Il serait étonnant en effet que si neurotropisme il y a, seule la toxine typhique en ait le privilège ; or au cours des infections dont l'affinité pour le système nerveux n'est pas douteuse, on n'observe pas habituellement de lésions intestinales analogues à celles de la dothiéntérie. Nous répondons que si la toxine typhique seule peut manifester son affinité pour le sympathique abdominal c'est parce que son élaboration se fait au niveau des ganglions mésentériques directement et intimement reliés au système neuro-végétatif abdominal ; or pour que ce phénomène se produise, il faut, et c'est cela qui est parti-

culier à l'infection typhique, que les germes aient pénétré au niveau de la muqueuse digestive et qu'ils aient proliféré dans les ganglions.

Ainsi devons-nous chercher la caractéristique de l'infection typhique, non pas dans la nature de ses lésions intestinales, mais dans l'affinité de ses germes pour les



Bourgeonnement endothélial au niveau des artérioles intestinales chez un malade mort d'hémorragie intestinale après brûlure grave.

ganglions mésentériques, et l'affinité de sa toxine pour le système neuro-végétatif abdominal.

Peut-être d'ailleurs, si l'on y prêtait attention, retrouverait-on au cours de divers processus infectieux des lésions intestinales calquées sur le type que nous avons décrit. N'en avons-nous pas observé nous-même tout récemment trois exemples des plus nets : le premier dont nous avons eu connaissance grâce à l'obligeance du Docteur MARQUÉZY, concernait une malade morte à la suite

de brûlures graves, en présentant des hémorragies intestinales ; les deux autres nous ont été fournis, l'un par un érysipèle, l'autre par une scarlatine puerpérale. Dans les trois cas, l'autopsie a montré une énorme tuméfaction hémorragique des ganglions mésentériques, des suffusions sanguines intestinales, et du point de vue histologique, des lésions considérables d'endothéliite.

Mais il faut aller plus loin, et c'est tout le problème des *hémorragies gastro-intestinales en général* qui se trouve ainsi posé : ne doit-on pas se demander, en effet, si certaines hémorragies digestives de cause encore obscure ne sont pas liées, au moins pour une part, à une atteinte du système neuro-végétatif ?

Il se pourrait bien, en particulier, qu'il en fût ainsi, pour les hémorragies digestives que l'on peut voir apparaître au cours de certaines *lésions du système nerveux central*. On sait, en effet, que depuis longtemps déjà des expérimentateurs ont pu produire une *nécrose hémorragique* de l'estomac ou de l'intestin en lésant certaines portions du système nerveux central : thalamus et pédoncule cérébral (SCHIFF), cortex (BROWN-SÉQUARD), tubercule quadrijumeau antérieur et partie supérieure de la moelle (EPSTEIN, HAYEM) ; plus récemment, MORGILNITSKI et BURDENKO, KELLER, par ponction de la région sous-thalamique ou libération de la couche optique, Ch. OBERLING et A. KALLO, par altération des noyaux gris, ont obtenu les mêmes résultats.

La clinique elle aussi nous fournit des exemples voisins : il y a longtemps que l'on a décrit l'existence d'hématémèses au cours des crises gastriques du tabès. Tout récemment au contraire on a signalé l'apparition possible d'hémorragies ou de perforations gastriques ou intestinales chez des malades opérés de tumeurs cérébrales (CUSHING). Et MASTER et BUNTS ont pu réunir six cas de lésions cérébrales associées à des érosions ou à des perforations de l'estomac et de l'œsophage.

Ce sont là des faits épars et bien trop fragmentaires pour que nous puissions faire autre chose que les signa-

ler. Nous avons pourtant le droit de nous demander si dans tous ces cas une atteinte de la *portion centrale du système sympathique* n'est pas responsable d'hémorragies que nous avons réalisées ailleurs par une altération de la *portion périphérique de ce même sympathique*.

Une intervention possible du sympathique peut être de même évoquée croyons-nous en ce qui concerne les grandes *hémorragies digestives des cirrhoses* et de certaines *splénomégalias primitives* ; parmi les facteurs complexes qui jouent certainement ici et dont les travaux récents n'ont pas entièrement dissipé l'obscurité, il ne semble pas qu'une part suffisante ait été réservée au système neuro-végétatif. Dans la thèse remarquable qu'il a consacrée aux hémorragies digestives au cours des splénomégalias, MAISON a pourtant fait des constatations anatomiques que nous ne pouvons manquer de rapprocher des nôtres. L'examen macroscopique de la muqueuse gastrique lui permet de noter que les hémorragies se font souvent par suintement *en nappe* diffuse, ou sous la forme d'un *piqueté hémorragique*, sans qu'il y ait jamais d'ulcération. Au point de vue histologique, il relève l'importance des *lésions vasculaires de la paroi gastrique* : congestion veineuse énorme, endothéliite tuméfiante ou thrombosante, plus accentuée au niveau des veines. — Hémorragies en nappe, lésions d'endothéliite, ce sont les manifestations mêmes que nous avons réalisées par injection péri-splanchnique d'endotoxine typhique. Une atteinte commune du système neuro-végétatif n'expliquerait-elle pas l'existence, malgré les circonstances différentes, d'altérations identiques ? MAISON du reste admet l'existence de perturbations vaso-motrices brusques d'origine sympathique susceptibles de favoriser les hémorragies au niveau de vaisseaux déjà altérés ; il nous semble que sans restreindre ainsi le rôle joué par le système neuro-végétatif c'est des *lésions vasculaires* elles-mêmes qu'il faut le rendre responsable.

Ne terminons pas ce superficiel aperçu sans rappeler que le rôle de l'appareil neuro-végétatif dans les *throm-*

bores intestinales ne paraît plus désormais devoir être laissé de côté ; les travaux du récent Congrès de chirurgie n'ont-ils pas montré que certains au moins parmi les *infarctus du mésentère* ressortissent au mécanisme nerveux que nous invoquons ?



Un dernier point resterait à envisager : quel est le mécanisme qui détermine lorsqu'on irrite le splanchnique par un agent toxi-infectieux l'apparition d'hémorragies digestives ?

Dans un travail tout récent, UNGAR, CONTIADÈS et GROSSIORD font intervenir un processus essentiellement *chimique*. Ils constatent que l'électrisation faradique du splanchnique s'accompagne d'une libération d'histamine ; en provoquant une vaso-dilatation capillaire, elle permettrait les extravasations sanguines. Le mécanisme de cette action vaso-dilatatrice de l'histamine serait, conformément à l'hypothèse de LEWIS, celui d'un de ces réflexes locaux périphériques auxquels LANGLEY a donné le nom de « *réflexes d'axone* » : selon cette conception, l'excitation d'ordre chimique remonterait par « conduction antidromique » le long du nerf moteur jusqu'à sa plus proche bifurcation et redescendrait alors en suivant normalement le sens de la voie motrice centrifuge. L'excitation électrique du splanchnique agirait donc, pour ces auteurs, sur les *fibres sensibles* que contient le nerf splanchnique.

Cette théorie est séduisante. Elle se heurte pourtant à deux objections : d'une part, si une simple vaso-dilatation capillaire peut fort bien être mise sur le compte d'une libération d'histamine, poison vaso-dilatateur, il n'en est pas de même pour des lésions vasculaires *d'ordre anatomique* ; or, nous avons vu l'importance des altérations qui caractérisent l'endothéliite.

D'autre part, comme M. REILLY l'a constaté, l'apparition d'hémorragies n'est pas un phénomène particulier au nerf splanchnique : elle s'observe par irritation de n'importe quelle portion du système sympathique, le

ganglion étoilé par exemple : peut-on invoquer dans ce cas le rôle de fibres sensibles ?

A notre avis, c'est une *action directe du sympathique sur les endothéliums eux-mêmes qu'il faut incriminer* : le système neuro-végétatif préside non seulement à l'équilibre vaso-moteur, mais encore à l'équilibre *nutritif* et *trophique* des endothéliums vasculaires ; on ne conçoit pas sans cela que l'inoculation d'un poison au niveau du splanchnique soit capable de déterminer selon son activité toutes les formes de l'endothéliite aiguë et subaiguë depuis la nécrose jusqu'à la sténose complète.

Une telle conclusion, on le conçoit, est grosse de conséquences ; et si elle dépasse de beaucoup les limites que nous nous étions tracées, elle éclaire peut-être des points encore obscurs dans la pathogénie *de certaines affections vasculaires aiguës ou chroniques*.

Conclusions

1° Les hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde ne peuvent être mises sur le compte de la congestion vasculaire, ni de l'hypothétique ulcération d'une artère intestinale au moment de la chute d'une escarre.

Ces hémorragies ne sont pas davantage expliquées par un trouble de la crase sanguine ; en effet si les stigmates hémogéniques sont nets dans le cas très particulier des fièvres typhoïdes à forme hémorragique, il n'en est pas de même dans le cas habituel des hémorragies intestinales isolées : les troubles humoraux y sont le plus souvent très frustes et dissociés sans que l'accord soit fait entre les auteurs sur la valeur à donner à chacun d'eux ; ces modifications humorales ne sont pas proportionnelles dans leur degré à la gravité des hémorragies ; une hémorragie intestinale même abondante peut ne s'accompagner d'aucun trouble humoral ; parfois les stigmates hémogéniques absents au moment de l'hémorragie apparaissent lorsque celle-ci est définitivement arrêtée.

Ainsi les troubles de la crase sanguine ne peuvent jouer qu'un rôle favorisant, de second plan.

2° L'examen histologique de l'estomac et de l'intestin montre dans les formes normales de dothiéntérie, à côté des lésions spécifiques des éléments lymphoïdes, des altérations vasculaires légères mais constantes. Dans les formes compliquées d'hémorragie intestinale cette atteinte vasculaire acquiert un degré remarquable ; les lésions d'endothéliite qu'elle réalise s'observent spécialement au niveau des artérioles, mais également au niveau des veinules et des capillaires de la muqueuse et de la sous-muqueuse.

Il en est de même dans les formes compliquées de perforation intestinale.

Le même processus d'endothéliite se retrouve au niveau des ganglions mésentériques.

3° Chez l'animal, l'inoculation dans un ganglion mésentérique de bacilles typhiques ou paratyphiques vivants à très faible dose reproduit les lésions intestinales et ganglionnaires caractéristiques de la dothiénentérie avec tous leurs caractères histologiques et tous leurs degrés. Les hémorragies gastro-intestinales sont particulièrement fréquentes. L'atteinte des endothéliums vasculaires est constante et semblable à celle que l'on observe chez l'homme. Cette endothéliite affecte tous les types : tuméfiant, hyperplasique, thrombosant, dégénératif, nécrotique. L'apparition des hémorragies est intimement liée à ces altérations vasculaires dont le degré est strictement parallèle à l'intensité des lésions lymphoïdes.

4° L'injection intra-cardiaque d'une faible dose d'endotoxine typhique ou paratyphique réalise des altérations intestinales identiques à celles que l'on obtient par inoculation intra-ganglionnaire de bacilles vivants. L'inoculation intra-ganglionnaire de bacilles tués produit les mêmes effets. On peut en conclure que les lésions intestinales de la fièvre typhoïde, lymphoïdes et vasculaires, sont dues à l'endotoxine libérée par la lyse que subissent les bacilles dans les ganglions mésentériques.

5° L'injection au niveau du splanchnique gauche d'une dose infime d'endotoxine typhique ou paratyphique détermine des altérations gastro-intestinales particulièrement accentuées ; les hémorragies y sont exceptionnellement abondantes ; l'endothéliite y atteint un degré inusité. Ces caractères permettent d'attribuer au sympathique un rôle de premier plan dans la genèse des lésions typhiques.

En effet la constatation, après injection intra-cardiaque d'endotoxine, d'infiltrats inflammatoires strictement localisés aux filets mésentériques du sympathique indi-

que que l'endotoxine n'agit pas directement par irritation des endothéliums vasculaires, mais indirectement par irritation de l'appareil neuro-végétatif.

En résumé, les hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde sont dues à l'endothéliite des petits vaisseaux intestinaux, elle-même sous la dépendance d'une imprégnation du sympathique par l'endotoxine.

6° L'inoculation au niveau du splanchnique gauche des substances toxiques les plus variées est suivie d'hémorragies et de lésions intestinales identiques aux précédentes. Le même résultat peut être obtenu par irritation purement physique : électrisation faradique prolongée ou ligature du splanchnique.

Les altérations intestinales observées au cours de la fièvre typhoïde ne sont donc pas spécifiques ; elles traduisent seulement une irritation sympathique qui s'explique par le neurotropisme de l'endotoxine typhique. Si elles y sont beaucoup plus accentuées que dans d'autres infections, c'est parce que la contamination typhique se fait par voie digestive et que la pullulation des bacilles au niveau des ganglions mésentériques rend exceptionnellement facile la fixation de la toxine au niveau du système neuro-végétatif.

7° Les constatations précédentes permettent de penser que le système neuro-végétatif n'intervient pas seulement dans la genèse des hémorragies intestinales typhiques mais qu'il doit également jouer un rôle important dans les hémorragies digestives de mécanisme encore obscur survenant dans certaines affections du système nerveux, au cours des cirrhoses et des splénomégalias primitives.

8° Par ailleurs, l'importance et la variété des altérations vasculaires provoquées par l'inoculation péri-splanchnique des substances toxiques les plus diverses met en évidence le rôle capital joué par le système neuro-végétatif dans l'équilibre nutritif et trophique des endothéliums vasculaires et éclaire peut-être la pathogénie de certaines maladies aiguës ou chroniques des vaisseaux,

Vu : *le Doyen,* Vu : *le Président de la thèse,*

G. ROUSSY.

A. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

Bibliographie

- ACHARD. — *Les maladies typhoïdes*. Masson, 1929.
- ACHARD. — Hémorragies typhoïdiques. *Journal des Praticiens*, 1930, n° 9.
- AMELINE et LEFEBVRE. — Infarctus du mésentère. *XLIV^e Congrès de Chirurgie*.
- ANDRAL. — *Cliniques*. 1839, v. I.
- Archives de Médecine générale et coloniale*. 1935, n° 6. La Fièvre typhoïde.
- AUDIBERT. — *Le Processus Eberthien*. Paris, 1911.
- AUDIBERT et RAYBAUD. — L'hémogénie typhique. *Le Sang*, 1931, p. 163.
- BERRETTA. — *Accademia Medica*. 1930, n° 19.
- BITOT et MAURIAC. — Hématémèse par artério-sclérose. *Gazette des Hôpitaux*, 13 mars 1913.
- BLOCH. — *La coagulabilité sanguine*. Thèse, Paris, 1913.
- A.-M. BONANNO. — Emorragie e alterazioni della coagulazione sanguigna nella febbre tifoidea. *Arch. de Pat. e clinica medica*, février 1930, p. 341.
- BOUILLAUD. — *Traité clinique et expérimental des fièvres dites essentielles*. Paris, 1826.
- BRAILLON et BAX. — Syndrome hémorragique tardif de la F.T. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 5 fév. 1914.
- CATSARAS. — Sur la pathogénie des hémorragies intestinales typhoïdiques. *Presse Médicale*, 14 janvier 1928.
- CHABROL. — Infarctus hémorragique du mésentère et de l'intestin dans la fièvre typhoïde. *Arch. des Mal. de l'app. digestif et de la nutrition*, sept. 1910.
- CHAMINAUD. — Hematemesis en la fièvre tifoidea. *Rev. de med. Rosario*, sept. 1929.
- CHANTEMESSE. — *Traité de Médecine*, 1891, t. I. La fièvre typhoïde.
- CHAUFFARD. — Thèse, Paris, 1882. *Etude sur les déterminations gastriques de la F.T.*
- CHOMEL. — *Leçons de clinique médicale*, Paris, 1834.
- CODVELLE et SALY. — Séméiologie et causes des hémorragies gastro-intestinales. *Arch. de Méd. et Ph. militaires*, juillet 1930, p. 1 à 40.
- CORNIL, POURCINES, GIRAUD-COSTA. — Myocardite typhique expérimentale. *Marseille Médical*, 5 juillet 1933.
- COURMONT et DOYON. — Des lésions intestinales dans l'intoxication diphtérique expérimentale. *Soc. de Biol.*, février 1895, p. 80.

- CUSHING. — Peptic Ulcer and the Interbrain, *Surgery Gynecology and Obstetric*, juillet 1932, n° 1.
- DONDI. — *Gior. d. méd. prat.*, 14, p. 10-17, janv. 1932.
- DONINI. — Dell' emogenia nella febbre tifoidea, *Minerva Medica*, 28 juillet 1931, n° 30.
- DUBREUIL et LACOSTE. — Histophysiologie des parois vasculaires. *Ann. d'Anat. Path.*, 1931, p. 988.
- DURANTE. — *Mayo. Clinic*, VII, 1915, p. 70-86.
- P.-G. EIWIN. — Magenblutungen bei Typhus abdominalis im Kindesalter. *Monatschr. f. Kinderh.*, 53, p. 220-224, 1932.
- FOCKE. — Ueber Bedeutung und Umfang der Diapedesis bei den spontanen Blutungen. *Zeits. f. Klin. Med.*, 1910, LXX, p. 267.
- FOLKE HENSCHEN. — L'endovascularite proliférante thrombopoïétique... *Ann. d'Anat. Pathol.*, n° 2, février 1932.
- GIAUNI. — Sindromi emogenico-emofiliche nel decorso del tifo. *Minerva Medica*, 2, p. 282-290, 1^{er} sept. 1931.
- GILBERT et LION. — Artérites infectieuses expérimentales. *Soc. de Bio.*, 12 oct. 1889.
- GORY et DALSACE. — F. T. expérimentale du cobaye. *Arch. de l'Inst. Pasteur*, 1926, p. 194.
- GONZALEZ GOZMAN. — A proposito de tres casos de Endoteliosis paracular hemorragica. *Arch. lat. americ. de cardiologia y hematologia*, 1931, p. 161.
- GRIESINGER. — *Infections Krankheiten. Zweite Auflage*, Erlangen 1864.
- GUGLIELMINI. — Pathogénie des hémorragies de la F. T. de l'enfant. *Prat. Pediat.*, 10, p. 265-270, juin 1932.
- HAMERYNK. — Zur Pathologie und Diagnose des Typhus. *Prager Vierteljahrschrift*, Band X, 1846.
- HARVIER et MAISON. — Lésions vasculaires de la Paroi gastrique dans les Hématémèses des Splénomégalias. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 23-2-34.
- HAYEM. — Ulcérations intestinales consécutives à la section de la moelle épinière. *Soc. de Bio.*, 1870, p. 113.
- HAYEM. — Pathogénie des hémorragies musculaires dans les F. T. graves. *Soc. de Bio.*, 1868.
- IOSHIOKA. — Ueber das Bakteriengift insbesondere das Typhus-trockengift und seine therapeutische Anwendung. *Zeitschr. für Immunitätsf.*, XXXVII, 1923.
- JENNER. — The diseases commonly confounded under the term « continued fevers ». *Med. Times*, nov. 1849, mars 1851.
- M. LAIGNEL-LAVASTINE. — Thèse, Paris, 1903.
- M. LAIGNEL-LAVASTINE. — *Pathologie du Sympathique*. Paris, 1924.
- M. LAIGNEL-LAVASTINE. — Anatomie normale du sympathique digestif. *Ann. des Mal. de l'app. digestif et de la nutrition*, 1924, p. 1.
- LANDAU et HEJMAN. — Etude clinique de la diathèse hémorragique. *Pol. Gaz. Lek*, 10 janvier 1932, t. XI, n° 2.
- LANGLEY J. W. — Antidromic Action. *Journ. of Physiol.*, 1923, 57, p. 418.
- C.-M. LAUR. — Evolution des plaquettes dans la fièvre typhoïde. *Le Sang*, 2, p. 340, 1928.
- LEMOINE. — *Dictionnaire Dechambre*, t. XVIII, p. 437.
- LENTI. — La Fièvre typhoïde hémorragique. *Giornale Venete di Scienze medicale*, mai 1933,

- LEWIS. — The blood vessels of the human skin and their responses. *Shaw and sons*, London, 1927.
- LIVERANI. — *Giornale del Medico Pratico*, n° 9, 1929.
- LOUIS. — *Recherches anatomiques, pathologiques et thérapeutiques sur la maladie connue sous le nom de Fièvre typhoïde...* Paris, 1841.
- LÆPER, LEMAIRE, MERKLEN. — A propos des hématomés ; hématomés d'origine hémocrasique et d'origine angiotrophique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 février 1932.
- MAISON. — Thèse, Paris, 1934.
- H. MARTIN. — Recherches sur la nature et la pathogénie des lésions viscérales consécutives à l'endartérite oblitérante et progressive. *Rev. de Médecine*, t. I, 1881, p. 383.
- MASTER et BUNTS. — Neurogenic erosions and perforations of the stomach and œsophagus in cerebral lesions. *Arch. int. med.*, 54, 1934, p. 916.
- MICHON, MOULONGUET et BLAMOUTIER. — *Bull. de la Soc. d'Obstétrique et Gynéco. de Paris*, 9 fév. 1925, p. 131.
- MIKULOWSKI. — Intestinal hemorrhages in typhoid fever. *Intern. J. Med. and Surg.*, oct. 1930, p. 513-517.
- MIKULOWSKI. — *Riforma medica*, 1930, n° 8.
- MILLIARDET. — *Oblitération des artères viscérales dans la fièvre typhoïde*. Thèse, Paris, 1900.
- MIRONESCO, NICOLESCU, PODEANU. — Forme hémorragique de la fièvre typhoïde. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 mars 1934.
- MURCHISON. — *On continued fevers*, London, 1862.
- OLMER, MOSINGER et AUDIER. — Etude anatomo-clinique d'un cas de Fièvre typhoïde hémorragique. *Soc. de Médecine de Marseille*, 14 mars 1934.
- POISVERT. — Thèse, Paris, 1915.
- RAYBAUD et SCARPELLINI. — Déterminisme des phénomènes hémorragiques au cours de certaines infections aiguës. *Soc. de Biologie de Marseille*, 28 fév. 1933.
- RAYMOND. — *Revue de Médecine*, 1885, p. 949.
- REILLY, RIVALIER, LAUNAY, STEFANESCO. — *Annales de Médecine*, n° 4, avril 1933.
- REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, LAPLANE et DU BUIT. — *Annales de Méd.*, t. 37, n° 2, 3, 4, 1935.
- ROBIN, FIESSINGER, M.-P. WEIL. — Le Syndrome hémorragique tardif au cours de la F. T. *Société Méd. des Hôp.*, 9 déc. 1910, 15 déc. 1910.
- ROSKAM. — Pathogénie de la prolongation des hémorragies dans les syndromes hémogéniques et l'hémophilie vraie. *Presse Médicale*, p. 972, 21 nov. 1923.
- ROSKAM. — Pathogénie des Purpuras. *III^e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française*, Bruxelles, 1926.
- SABRAZÈS et MONGINET. — Examen du sang chez onze typhiques. *Soc. de Bio.*, 101, p. 49, mars 1929.
- SABRAZÈS. — Le Sang dans la F. T. *Arch. des M. du cœur*, avril 1925, p. 205.
- SANARELLI. — Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, p. 206.
- SIREDEY. — *Recherches sur l'anatomie pathologique de la fièvre typhoïde*. Thèse, Paris, 1883.

- SPARCHEZ. — Typhoïd fever with hemorrhagic Syndrom. *Clij. Med.*, déc. 1927.
- STUBEL. — *Virchows Archiv*, novembre 1924.
- TAMALET. — Syndromes hémorragiques au cours de la fièvre typhoïde. *J. de Méd. de Bordeaux*, 25 nov. 1921.
- TAPIA. — Hemorragia intestinal y perforación en el curso de la fiebre tifoidea. *Rev. med. di Barcelona*, 9, p. 375, avril 1928.
- J. TORRES GOST. — Physiologie pathologique de la F.T. Altérations des capillaires. *Progresos de la Clinica*, 40, p. 22, janv. 1932.
- TROUSSEAU. — *Cliniques de l'Hôtel-Dieu*, 1877, t. I.
- UNGAR, CONTIADES, GROSSIORD. — *Soc. de Bio.*, 1935, p. 328.
- P.-E. WEIL et R. LÉVY. — Sur le mécanisme physio-pathologique des hémorragies intestinales typhoïdiques. *Presse Méd.*, 2 mars 1927.
- P.-E. WEIL. — La dyscrasie dysendothélioplasmatisque. *Rev. de Médecine*, 1920, n° 2.
- ZEEK et PHAIR. — Mesenteric small vessel sclerosis with ulceration and gangrene of enteric tract. *The American J. of the Medical Sciences*, CLXXXI, avril 1931, n° 4.
-

Table des Matières

INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE	
Exposé historique et critique des travaux antérieurs ..	15
DEUXIÈME PARTIE	
Lésions gastro-intestinales de la Dothiéntérie	35
<i>Chapitre I.</i> — Fièvre typhoïde normale	35
A. Intestin grêle	35
B. Gros intestin	43
C. Estomac	44
D. Ganglions mésentériques	45
<i>Chapitre II.</i> — Fièvre typhoïde avec hémorragie intestinale	51
<i>Chapitre III.</i> — Fièvre typhoïde avec perforation intestinale	55
TROISIÈME PARTIE	
Reproduction expérimentale des hémorragies et des lésions gastro-intestinales de la fièvre typhoïde	59
<i>Chapitre I.</i> — Inoculation de bacilles typhiques ou paratyphiques vivants	59
I. Rappel des travaux antérieurs	59
II. Inoculation de bacilles vivants dans les ganglions mésentériques	63
A. Technique	63
B. Lésions macroscopiques	64
1° Ganglions	64
2° Intestin. Importance des hémorragies	64

C. Lésions histologiques	65
1° Intestin grêle	65
a) formations lymphoïdes	66
b) hémorragies	67
c) altérations vasculaires	67
α) artères	67
β) veines	69
γ) capillaires	69
d) glandes muqueuses	69
e) sous-muqueuse, musculuse, séreuse	69
D. Influence de la vaccination prémonitoire	70
E. Conclusions	76
<i>Chapitre II. — Reproduction des lésions précédentes par injection d'endotoxines typho-paratyphiques</i>	78
A. Les toxines typhiques et paratyphiques ...	78
B. Technique d'expérimentation	79
C. Lésions : 1° voie intra-cardiaque	79
2° voie sous-cutanée	84
3° vaccination ; lésions artérielles subaiguës	86
<i>Chapitre III. — Inoculation de bacilles tués dans les ganglions mésentériques</i>	90
<i>Chapitre IV. — Injection d'endotoxine au niveau du sympathique abdominal ; importance exceptionnelle des lésions</i>	93
A. Injection au niveau du splanchnique gauche	93
B. Action remarquable d'une endotoxine atténuée	97
C. Injection dans le ganglion semi-lunaire	99
D. Injection dans la surrénale	100
E. Conclusions	101
F. Neurotropisme de l'endotoxine typhique ..	101

QUATRIÈME PARTIE

Reproduction des lésions précédentes par injection péri-splanchnique de substances toxiques diverses..	105
--	-----

Hémorragies. Lésions macroscopiques et microscopiques	105
A. Injection de toxine diphtérique	107
B. Injection d'alkaloïdes	111
C. Injection de toxiques minéraux et organiques	111
D. Agents physiques : faradisation ; ligature..	113

CINQUIÈME PARTIE

Le Mécanisme des hémorragies intestinales typhiques.	
Signification et portée générale	117
A. Pathogénie des hémorragies intestinales typhiques	117
1° Caractères des lésions vasculaires	118
2° Rôle joué par l'endothéliite	119
B. Pathogénie de l'endothéliite typhique	121
C. Rôle du système neuro-végétatif dans la genèse des hémorragies gastro-intestinales en général	123
CONCLUSIONS	131
BIBLIOGRAPHIE	135

CAHORS, IMP. COUESLANT (*personnel intéressé*). — 52.117

